



Etude comparative et mise en oeuvre clinique de deux systèmes de radiothérapie asservie à la respiration.

Luc Simon

► To cite this version:

Luc Simon. Etude comparative et mise en oeuvre clinique de deux systèmes de radiothérapie asservie à la respiration.. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris XI, 2006. Français. <tel-01337355>

HAL Id: tel-01337355

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01337355>

Submitted on 12 Jul 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS XI
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI

Spécialité : Physique Radiologique et Médicale
présentée et soutenue publiquement
par

Luc SIMON

le 21 juin 2006

Etude comparative et mise en oeuvre clinique de deux systèmes
de radiothérapie asservie à la respiration

Directeur de thèse : M. Jean-Claude ROSENWALD

JURY

M. G. KANTOR	Professeur à l'Université Bordeaux II et Chef du service d'Oncologie Radiothérapie, Institut Bergonié (Bordeaux)	Président
Mme. I. BUVAT	HDR, Responsable de l'équipe 3 de l'Unité INSERM 678 (Paris)	Rapporteur
M. A. NOEL	HDR, Physicien Médical au Centre Alexis Vautrin (Vandoeuvre-lès-Nancy) et Enseignant-Chercheur au CRAN UMR 7039 CNRS-INPL-UHP (Nancy)	Rapporteur
M. J.-C. ROSENWALD	HDR, Chef du Service de Physique Médicale, Institut Curie (Paris)	Directeur de Thèse
M. Ph. GIRAUD	HDR, Oncologue-Radiothérapeute, Institut Curie (Paris)	Examineur
M. R. GARCIA	Chef du service de Physique, Institut Sainte Catherine (Avignon)	Examineur

*Every breath you take
Every move you make
I'll be watching you*

The police, 1983

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux personnes sans qui ce travail n'aurait pas été possible et qui ont su me guider et m'éclairer. Je pense plus particulièrement à :

Jean-Claude Rosenwald, chef du service de Physique Médicale, qui a dirigé ce travail, pour la confiance qu'il m'a accordée, pour ses compétences professionnelles et surtout pour les moments qu'il a pris sur son temps précieux pour me guider de façon toujours pertinente et pour me faire partager une part de ses connaissances. Je le remercie également pour sa simplicité et sa gentillesse.

Philippe Giraud, co-directeur de cette thèse, pour son soutien permanent, pour son dynamisme, pour tout le temps qu'il a pris pour me guider et pour m'expliquer les versants cliniques de ce travail, mais également pour sa gentillesse et pour son accueil chaleureux.

Qu'ils soient tous les deux assurés de mon profond respect et de mon admiration.

Je tiens aussi à remercier :

Guy Kantor, pour l'honneur qu'il me fait de juger ce travail et d'avoir accepté d'en présider la soutenance.

Irène Buvat et Alain Noël qui ont accepté la lourde tâche de participer au jury de cette thèse et d'en être les rapporteurs malgré leurs multiples charges.

Robin Garcia pour son apport décisif à la RAR en France et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Vincent Servois, radiologue du service d'Imagerie Médicale, particulièrement intéressé par ce travail, pour son accueil chaleureux et ses conseils toujours pertinents. Sans son intérêt pour ces nouvelles techniques ce travail n'aurait pas vu le jour.

L'ensemble des physiciens du service, **Jean Drouard, Nathalie Fournier-Bidoz, Pascal François, Geneviève Gaboriaud, Alejandro Mazal et Sofia Zefkili**, pour leurs conseils avisés et pour leur accueil chaleureux.

Les techniciens du service de Physique Médicale, notamment **Renaud Lembrez, Yann Brunnet et Daniel Monteiro**, pour leur aide, pour leurs connaissances et pour leur immense gentillesse. Je remercie également **Bernard Pentsch et Suzette Solignac**.

L'atelier Biomédical et notamment **Jean-Yves Kristner, Jean-Paul Lacomme et Christophe Lehobey** qui m'ont apporté une aide technique décisive. Qu'ils soient remerciés pour leur gentillesse et leur efficacité.

Laurence Virolan, notre secrétaire, pour sa gentillesse et son efficacité.

Ulrike Lerolle et Marie Saliou pour leur gentillesse et pour les heures passées pour les « contours d'organes ».

Les manipulateurs et manipulatrices des services de Radiothérapie et d'Imagerie Médicale, qui se sont investis dans la RAR et qui ont parfois pris sur leur temps libre pour m'aider. Ainsi **Aline Rousseau, Thomas Lemoine, Dominique Peurien, Anne Stilhart, Anaïs Rousseau et Alexandra Prigent** ont été particulièrement impliqués dans ce travail et m'ont aidé de façon spontanée et enthousiaste.

Je tiens enfin à remercier tous les patients qui ont été traités à l'Institut Curie à l'aide de ces nouvelles techniques et pour qui, parfois, les séances duraient un peu plus longtemps que pour un traitement standard. Qu'ils soient remerciés pour leur gentillesse et pour leur patience.

Je remercie nos partenaires industriels :

- **DYN'R** et en particulier Patrick et Maïté Lecorre, ainsi qu'Uriel Aura, pour leur gentillesse, leur soutien et les échanges constructifs que nous avons eu.
- **Dosisoft** pour leur collaboration et leur soutien.
- **General Electrics Healthcare** et notamment Patrice Lompech, pour son aide et sa gentillesse.
- **VARIAN** et particulièrement Ingrid Chauvet avec qui j'ai eu le plaisir de partager le bureau pour sa fin de thèse à l'Institut Curie.

L'ensemble des stagiaires et des autres doctorants du service de Physique Médicale qui m'ont accompagné pendant ces années, pour tout ce qu'ils m'ont apporté professionnellement et personnellement. Je tiens plus particulièrement à remercier Lucie Berger, ma collègue de bureau, pour son aide durant cette thèse mais aussi pour sa sympathie, sa bonne humeur et son amitié. Adnan Bouzidi, Nadia Octave, Stéphanie Lamart, Cédric Loiseau, Odette Samba, Ludovic Madec, Claire Touzeau, Jérôme Bravetti, Julien Vautier, Emilie Costa, Isaac Rojas-Campos, Nicolas Grotus, Noëlle Pierrat, Michel Chea, Marie-Laure Hervé, Emilie Donatini, Alexandre Garcia, Magalie Robillard et Jad El Barouky sont également passés par le « bureau des thésards », qu'ils soient tous remerciés pour leur gentillesse et pour les bons moments que nous avons passés.

Je dédie ce travail :

A mes parents, Jacqueline et Pierre, pour avoir cru en moi, pour m'avoir soutenu pendant toutes ces années d'études, pour leur bienveillance et pour tout ce que je leur dois. Ils sont évidemment en partie auteur de ce travail.

A Marc, mon frère et à son épouse Isabelle.

A Stella mon épouse, pour son soutien, pour sa bienveillance et pour l'amour qu'elle m'a donné pendant ces années.

A Noam.

Merci.

RESUME

Etude comparative et mise en oeuvre clinique de deux systèmes de radiothérapie asservie à la respiration

La respiration induit des mouvements d'organes intra-thoraciques pouvant atteindre plusieurs centimètres. En radiothérapie, pour éviter des erreurs géométriques de traitement ces mouvements sont habituellement pris en compte par l'addition de marges spécifiques autour de la cible. Le volume traité peut alors être trop important pour permettre de délivrer une dose suffisante et assurer le contrôle local. Pour gérer ces mouvements, le blocage volontaire de la respiration (BVR) et la radiothérapie synchronisée à la respiration (RSR) sont mis en œuvre. Le BVR consiste à traiter le patient durant des apnées dont le niveau est mesuré par un spiromètre. La RSR consiste à ne traiter le patient qu'au cours d'une phase du cycle respiratoire. L'accélérateur est alors asservi aux mouvements d'un marqueur fixé sur le thorax, utilisé également au scanner pour disposer d'images à chaque phase respiratoire (4D-CT). Nous avons évalué et confronté ces deux méthodes. La restitution par le 4D-CT de la forme, du volume et de la position de l'objet mobile a été évaluée à l'aide d'un fantôme de tumeur pulmonaire programmable. En comparant les trajectoires apparentes et programmées de la tumeur (amplitude 3 cm), les erreurs de localisation ont été estimées à 0,4-2,6 mm. Les variations de volume d'un ballon soumis à une respiration artificielle ont été mesurées par le spiromètre et le 4D-CT afin de réaliser une validation croisée. La moyenne des différences des deux mesures était de 8,1 mL. Pour le traitement du sein et du poumon, par rapport à un traitement classique, la réduction de la toxicité est induite par l'augmentation du volume pulmonaire total et dans une moindre mesure par la réduction des marges de sécurité. Le bénéfice le plus important a été la diminution potentielle du risque de toxicité pulmonaire pour le traitement du poumon. Les deux techniques sont utilisées en routine à l'Institut Curie où elles ont permis de traiter à ce jour 48 patients.

Mots Clés : *Respiration ; Radiothérapie ; Gating ; 4D ; Spiromètre ; CBNPC ; Cancer*

S U M M A R Y

Comparative study and clinical implementation of two breathing-adapted radiotherapy techniques

Breathing can lead to organ motions up to several centimeters. For radiotherapy of lung and breast these motions are generally taken into account by adding a specific margin around the target. Thus, treated volumes are often too large to allow for the high dose values requested for local control. To manage respiratory motion, deep-inspiration breath-hold technique (DIBH) and gated radiotherapy (GR) are starting being used clinically. DIBH consists in asking the patient to perform breath-hold during the treatment and the image acquisition. DIBH level being measured by a spirometer. GR consists in treating the patient at a certain phase of the free breathing (FB). Linac is synchronized with the motion of a marker located on the patient chest. Planning images are obtained by a four-dimensional CT (4D-CT) using the same marker. We have assessed the value of these two methods. Ability of 4D-CT to reconstruct the shape, the volume and the position of a moving object was assessed by using a programmable lung tumor phantom. By comparing apparent and implemented trajectories of the tumor (amplitude 3 cm) geometric errors were measured and found to be equal to 0.4-2.6 mm. Volume variations of a *breathing* balloon was measured both by the spirometer and from 4D-CT images in order to achieve a cross-comparison. Mean difference between the two measurements was 8.1 mL. For lung and breast treatment, compared to a standard treatment, toxicity reduction was mainly due to the lung total volume increase and also to the reduction of safety margins. Highest benefits were observed for lung toxicity reduction in lung treatment. Both techniques are used routinely and up to now 48 patients have been treated at Institut Curie.

Keywords: *Breathing ; Radiotherapy ; Gating ; 4D ; Spirometer ; NSCLC ; Cancer*

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	III
RESUME	V
SUMMARY	VI
SOMMAIRE	VII
ABREVIATIONS	XIII
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I MOUVEMENTS RESPIRATOIRES EN RADIOTHERAPIE DES CANCERS DU POU MON ET DU SEIN.....	5
I.1. Données épidémiologiques.....	5
I.1.1. Le cancer bronchique non à petites cellules	5
I.1.2. Le cancer du sein	6
I.2. La radiothérapie conformationnelle.....	7
I.2.1. Définition de la radiothérapie conformationnelle	7
I.2.2. Un siècle d'avancées vers une meilleure conformation.....	9
I.2.3. Les étapes du traitement conformationnel	11
I.2.3.1. La définition du référentiel	11
I.2.3.2. L'acquisition des données du patient.....	11
I.2.3.3. La planification des champs et le calcul de distribution de dose	12
I.2.3.4. L'évaluation du traitement planifié	12
I.2.3.5. La simulation des faisceaux.....	14
I.2.3.6. Les séances de traitement	14
I.2.4. Intérêts d'une bonne conformation pour le cancer du poumon	14
I.2.4.1. Intérêts d'une forte dose à la cible	14
I.2.4.2. Conséquences d'une trop forte dose aux tissus sains.....	16
I.2.4.3. Précision nécessaire en radiothérapie des CBNPC.....	17
I.2.5. Cas du cancer du sein	17

I.3. Incertitudes en radiothérapie.....	18
I.3.1. Introduction	18
I.3.2. Le rapport ICRU 62.....	19
I.3.2.1. Généralités	19
I.3.2.2. Définition des volumes et des marges dans le rapport ICRU 62	19
I.3.2.3. Limites du rapport ICRU 62	21
I.3.3. Volumes et marges de sécurité pour le sein et le poumon.....	22
I.3.3.1. Contours du GTV dans le poumon	22
I.3.3.2. Contours du CTV dans le sein	23
I.3.3.3. Du GTV au CTV dans le poumon	24
I.3.3.4. Les mouvements d'organes	25
I.3.3.5. Les erreurs de positionnement.....	26
I.3.3.6. Du CTV au PTV : le choix délicat d'une marge.....	27
I.4. Les mouvements respiratoires	30
I.4.1. Nature et forme du mouvement respiratoire	30
I.4.2. Importance des mouvements respiratoires.....	31
I.4.2.1. Difficultés de mesure d'un mouvement interne.....	31
I.4.2.2. Mouvement du diaphragme	32
I.4.2.3. Mouvement des lobes pulmonaires	32
I.4.2.4. Mouvement des tumeurs pulmonaires	33
I.4.2.5. Mouvements du sein.....	34
I.4.2.6. Mouvements d'autres organes	35
I.4.3. Intérêts de réduire la marge interne	35

CHAPITRE II STRATEGIES DE REDUCTION DES MOUVEMENTS RESPIRATOIRES EN RADIOTHERAPIE..... 46

II.1. Introduction	46
II.2. Blocage de la respiration.....	48
II.2.1. Introduction	48
II.2.2. Principe général des spiromètres en radiothérapie.....	49
II.2.2.1. Théorie	49
II.2.2.2. Spécificité de la mesure de la respiration.....	50
II.2.2.3. Spécificité de l'utilisation de spiromètre en radiothérapie	50
II.2.3. Blocage volontaire de la respiration : le système spiroDyn'RX™.....	51
II.2.3.1. Présentation du système	51
II.2.3.2. Calibration du système	52
II.2.3.3. Origine de l'axe des volumes	53
II.2.4. Blocage actif de la respiration : le système ABC	55

II.2.5.	Intérêts du blocage en inspiration profonde.....	56
II.2.5.1.	Introduction.....	56
II.2.5.2.	Durée de l'apnée.....	57
II.2.5.3.	Participation du patient.....	57
II.2.5.4.	Qualité des images tomodensitométriques.....	58
II.2.5.5.	Immobilité des organes.....	58
II.2.5.6.	Diminution de la dose aux organes à risques.....	60
II.2.5.7.	Densité pulmonaire.....	62
II.3.	Radiothérapie synchronisée avec la respiration.....	64
II.3.1.	Principe général.....	64
II.3.2.	Le système RPM.....	65
II.3.2.1.	Présentation générale du système.....	65
II.3.2.2.	Position du boîtier sur le patient.....	66
II.3.2.3.	Utilité des deux réflecteurs.....	67
II.3.2.4.	Notions de phase et d'amplitude.....	67
II.3.2.5.	Choix de la fenêtre de synchronisation.....	68
II.3.3.	Le scanner 4D.....	73
II.3.3.1.	Introduction.....	73
II.3.3.2.	Acquisition prospective.....	73
II.3.3.3.	Acquisition rétrospective.....	74
II.3.4.	Autres systèmes de synchronisation.....	78
II.4.	Compensation robotique du mouvement (<i>tracking</i>).....	80
 CHAPITRE III VALIDATION DES SYSTEMES DE RADIOTHERAPIE		
ASSERVIE A LA RESPIRATION.....		82
III.1.	Introduction.....	82
III.2.	Validation du spiromètre.....	83
III.3.	Validation de la Radiothérapie synchronisée.....	84
III.3.1.	Position et volume de l'objet reconstruit en scanner 4D.....	84
III.3.1.1.	Introduction.....	85
III.3.1.2.	Material and Methods.....	87
III.3.1.3.	Results.....	93
III.3.1.4.	Discussion.....	95
III.3.1.5.	Conclusion.....	98
III.3.2.	Forme de l'objet reconstruit en scanner 4D.....	109
III.3.2.1.	Introduction.....	110
III.3.2.2.	Materials and Methods.....	111

III.3.2.3.	Results.....	114
III.3.2.4.	Discussion.....	115
III.3.3.	Dose délivrée par le scanner 4D	124
III.3.3.1.	Introduction.....	124
III.3.3.2.	Matériel et Méthodes	124
III.3.3.3.	Résultats.....	125
III.3.3.4.	Discussion.....	125
III.3.4.	Contrôle qualité de l'accélérateur synchronisé : interruption du faisceau	127
III.3.4.1.	Introduction.....	127
III.3.4.2.	Matériel et Méthodes	127
III.3.4.3.	Résultats.....	129
III.3.4.4.	Discussion.....	131
III.4.	Validation croisée du spiromètre et du 4D-CT	137
III.4.1.	Abstract	138
III.4.2.	Introduction	139
III.4.3.	Material and methods	141
III.4.4.	Results	144
III.4.5.	Discussion	146
III.4.6.	Figures and legends	149
CHAPITRE IV	APPLICATIONS CLINIQUES	154
IV.1.	Mise en oeuvre clinique de la RAR à l'Institut Curie	154
IV.1.1.	Le protocole STIC RAR	154
IV.1.2.	Utilisation clinique du système SpiroDyn'RX.....	155
IV.1.2.1.	Séance d'entraînement.....	155
IV.1.2.2.	Préparation du traitement.....	156
IV.1.2.3.	Séances de traitement	157
IV.1.3.	Pratique clinique de la radiothérapie synchronisée (RPM).....	158
IV.1.3.1.	Préparation du traitement.....	158
IV.1.3.2.	Séances de traitement	159
IV.2.	Le volume pulmonaire comme indicateur clinique	161
IV.2.1.	Mesure du volume pulmonaire sur images TDM en blocage	161
IV.2.1.1.	Introduction	161
IV.2.1.2.	Patients et méthodes	161
IV.2.1.3.	Résultats	163
IV.2.1.4.	Discussion.....	167
IV.2.2.	Mesure du volume pulmonaire sur 4D-CT	169
IV.2.2.1.	Introduction	169

IV.2.2.2.	Patients et méthodes	170
IV.2.2.3.	Résultats	172
IV.2.2.4.	Discussion.....	174
IV.3.	Apports dosimétriques de la RAR	181
IV.3.1.	Patients traités en BVR.....	181
IV.3.1.1.	Introduction	181
IV.3.1.2.	Patients et méthodes	182
IV.3.1.3.	Résultats	185
IV.3.1.4.	Discussion.....	193
IV.3.2.	Patients traités en RSR.....	197
IV.3.2.1.	Introduction	197
IV.3.2.2.	Patients et méthodes	197
IV.3.2.3.	Résultats	198
IV.3.2.4.	Discussion.....	205
IV.3.3.	Etudes complémentaires	209
IV.3.3.1.	Introduction	209
IV.3.3.2.	Patients et Méthodes	210
IV.3.3.3.	Résultats	212
IV.3.3.4.	Discussion.....	216
CHAPITRE V SYNTHÈSE, DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....		223
V.1.	Synthèse et discussion	223
V.1.1.	Bilan de la thèse.....	223
V.1.2.	Blocage ou synchronisation ?	225
V.2.	Perspectives.....	228
V.2.1.	Vers une dosimétrie 4D ?	228
V.2.2.	Futurs axes de recherche.....	231
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		234
ANNEXE 1 : LES VOLUMES DEFINIS PAR LE RAPPORT ICRU 62		I
ANNEXE 2 : PROTOCOLE STIC RAR (EXTRAITS).....		III
ANNEXE 3 : POSTERS		XVII
ANNEXE 4 : CALCUL DES NTCP.....		XXI

LISTE DES PUBLICATIONS ET DES COMMUNICATIONS.....	XXIV
--	-------------

ABREVIATIONS

Dans cet ouvrage, les expressions abrégées sont en principe explicitées la première fois qu'elles apparaissent. En cas de doute, vous trouverez ci-dessous la définition de toutes les abréviations.

4D-CT :	<i>Four-Dimensional Computer Tomography</i> ou Tomodensitomètre quadri-dimensionnel. L'information contenu dans le pixel est le pouvoir d'arrêt du voxel objet en fonction des trois directions spatiales (x, y, z) et du temps.
AAPM :	<i>American Association for Physicists in Medicine.</i>
ABC :	<i>Active Breathing Control.</i> Spiromètre commercialisé par Elekta™ permettant de réaliser un blocage forcé de la respiration d'un patient pendant sa séance de radiothérapie.
AP :	<i>Antéro-postérieur.</i> Se dit de la direction dorso-ventrale du patient. Généralement c'est l'axe y.
ASTRO :	<i>American Society for Therapeutic Radiology and Oncology.</i>
ATP :	<i>Ambiant Temperature and Pressure.</i> Température et pression ambiantes.
BEV :	<i>Beam's eye view</i> ou <i>vue de la source.</i> Représentation d'un volume en se plaçant du point de vue de la source d'un faisceau.
BIP :	<i>Blocage en Inspiration Profonde</i>
BIPR :	<i>Blocage en Inspiration Profonde de Référence</i>
BTPS :	<i>Body Temperature and Pressure Saturated.</i> Se dit des conditions thermodynamiques de l'air dans les poumons.
BVR :	<i>Blocage Volontaire de la Respiration</i>
CBNPC :	<i>Cancer Bronchique Non à Petites Cellules</i>
CMI :	<i>Chaîne Mammaire Interne</i>
CT :	<i>Computed Tomography.</i> Equivalent anglais de TDM.
CTV :	<i>Clinical Target Volume.</i> Volume cible anatomoclinique contenant le GTV et toutes les extensions microscopiques cancéreuses.
CVR :	<i>Capacité Vitale Respiratoire</i>
DIBH :	<i>Deep Inspiration Breath Hold</i> (voir BIP)
DSA :	<i>Distance Source Axe.</i>
DSF :	<i>Distance Source Film.</i>
DSP :	<i>Distance Source Peau.</i>
DST :	<i>Distance Source Tumeur.</i>
DRR :	<i>Digitally Reconstructed Radiograph.</i> Reconstruction numérique d'un volume <i>vue de la source</i> à partir de coupes tomodensitométriques.
DVH :	<i>Dose Volume Histogram.</i> Voir HDV.
EE :	<i>End expiration</i> (voir FE).
EI :	<i>End inspiration</i> (voir FI).
ESTRO :	<i>European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.</i>
EPID :	<i>Electronic Portal Imaging Device</i>
EUD :	<i>Equivalent Uniform Dose.</i> Dose homogène qui, si elle était délivrée par fractions de 2 Gy, serait équivalente à une distribution de dose inhomogène dans un volume donné.

FE :	<i>Fin d'expiration</i>
FI :	<i>Fin d'inspiration</i>
Gy :	Gray. Unité de dose et de Kerma utilisée en radiothérapie. 1 Gy est la dose déposée par une énergie de 1 Joule dans 1 kilogramme de matière.
GD :	<i>Gauche Droite. Se dit à propos de la direction gauche droite du patient. Généralement l'axe x.</i>
GTV :	<i>Gross Tumor Volume.</i> Volume Tumoral Macroscopique contenant la tumeur palpable ou visible en imagerie.
HDV :	<i>Histogramme Dose Volume</i> : Représentation graphique de la distribution de dose dans un organe donné. L'axe des abscisses représente la dose et l'axe des ordonnées la fraction de volume de l'organe. Les HDVs peuvent être <i>différentiels</i> (la fraction de volume y reçoit la dose x) ou, plus généralement, <i>cumulés</i> (la fraction de volume y reçoit au minimum la dose x)
ICRU :	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements.</i>
IMRT :	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i> ou Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité.
IRM :	<i>Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire.</i> Ce dernier mot a été omis en raison de sa consonance péjorative auprès du grand public.
ITV :	<i>Internal Target Volume</i> : Volume cible interne contenant le CTV, plus une marge pour tenir compte des mouvements internes des organes.
Lat :	<i>Latérale. S'emploie parfois à la place de GD</i>
LR :	<i>Left Right. Abréviation anglo-saxonne pour GD</i>
Linac :	<i>Linear accelerator</i> ou accélérateur linéaire.
MeV :	<i>Méga électron-volt</i>
MV :	<i>Mégavolt</i>
MLC :	<i>Multi-Leaf Collimateur</i> : collimateur multilames
NTCP :	<i>Normal Tissue Complication Probability</i> : probabilité de complication des tissus sains. Elles sont calculées à partir des HDV par des modèles mathématiques basés sur des données cliniques.
OAR :	<i>Organ At Risk ou Organes A Risques.</i>
PET :	<i>Positron Emission Tomography.</i> Equivalent anglais de TEP
PTT :	<i>Position de Traitement.</i>
PTV :	<i>Planning Target Volume</i> : volume cible prévisionnel contenant l'ITV plus une marge pour tenir compte des erreurs de positionnement du patient.
RAR :	<i>Radiothérapie Asservie à la Respiration.</i>
RCMI :	<i>Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité.</i>
RL :	<i>Respiration Libre</i>
RPM :	<i>Real-time Position Management.</i> Système commercialisé par Varian Medical System™ permettant de synchroniser l'irradiation d'un patient avec sa respiration.
RSR :	<i>Radiothérapie Synchronisée à la Respiration.</i>
RTC3D :	<i>Radiothérapie Conformationnelle tridimensionnelle.</i>
SD :	<i>Standard Deviation</i> : Ecart type
SFPM :	<i>Société Française de Physique Médicale.</i>
SI :	<i>Supérieur Inférieur.</i> Se dit de la direction cranio-caudale ou tête-pied du patient. Généralement l'axe z.
STIC :	<i>Soutien des Innovations diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses.</i>
TCP :	<i>Tumor Control Probability</i> : probabilité de contrôle tumoral calculé à partir de l'HDV de la cible par des modèles mathématiques basés généralement sur la fraction de survie des cellules tumorales.

- TDM : *Tomodensitométrie* : examen réalisé par un scanner permettant d'obtenir des images de coupes tomographiques du patient. Comme la radiologie conventionnelle, l'image tomodensitométrique contient l'information des pouvoirs d'arrêt des différents tissus.
- TEP : *Tomographie par émission de positons*. Technique d'imagerie fonctionnelle tomographique permettant d'imager la concentration d'un marqueur injecté à un patient. Les marqueurs sont des émetteurs de particules β^+ (positons) et la localisation est réalisée par la détection des 2 photons d'annihilation de 511 keV en coïncidence. On parle de collimation électronique.
- TEMP : *Tomographie par émission mono photonique*. Technique d'imagerie fonctionnelle tomographique permettant d'imager la concentration d'un marqueur injecté à un patient. Les marqueurs sont des émetteurs de photons et la collimation est réalisée par un collimateur mécanique.
- TPS : *Treatment Planning System*. Système de Planification de Traitement. Console informatique dédiée au calcul de distribution de dose pour un traitement en radiothérapie.
- UM : *Unité Moniteur*. Unité utilisée pour quantifier la quantité de radiations délivrées par un accélérateur. L'UM a remplacé la seconde utilisée pour les bombes au cobalt.
- X, Y, Z : Dans cet ouvrage, x y et z représentent respectivement les directions droite-gauche, antéro-postérieure et cranio-caudale d'un patient. Lorsque ce n'est pas spécifié, x est toujours orienté vers la gauche du patient, y vers l'antérieur et z vers la tête. Ceci correspond au référentiel habituel des systèmes utilisés pour un patient traité en décubitus dorsal, tête devant.

INTRODUCTION

Pour l'année 2000, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recensé 10 millions de personnes dans le monde ayant développé une tumeur maligne. Avec 6,2 millions de morts pour cette même année, le cancer serait la cause de 12% des décès survenus toutes causes confondues. En France, l'INSEE¹ évalue à 278 000 le nombre de nouveaux cas toujours pour l'année 2000². Les localisations ayant le plus fort *taux de mortalité ajusté sur l'âge* sont le cancer du poumon pour l'homme (48,9 pour 100000) et le cancer du sein pour la femme (19,7 pour 100000). Il est également alarmant de noter que le cancer du poumon est devenu le troisième cancer le plus mortel chez la femme avec un taux de 7,5 pour 100000 alors qu'en 1980 ce même taux était inférieur à 4,5 pour 100000 (Remontet et al., 2003).

Pour ces deux localisations, le cancer du poumon et le cancer du sein, la radiothérapie externe est confrontée à un problème balistique spécifique : les mouvements liés à la respiration du patient. En effet, la durée d'une irradiation d'un faisceau de radiothérapie correspond généralement à la durée de plusieurs cycles respiratoires du patient. Par conséquent le *volume cible*, mais également les organes à risques (OAR), se déplacent au cours de l'irradiation, ce qui rend parfois délicat le traitement. L'importance de ces mouvements d'organes liés à la respiration a été évoquée à plusieurs reprises dans la littérature (Giraud et al., 2003, Langen and Jones, 2001). Pourtant, la conséquence de ces mouvements sur la qualité du traitement et de l'imagerie médicale reste un sujet de recherche assez nouveau. Deux explications à ce retard peuvent être avancées.

Tout d'abord, la précision du traitement radiothérapeutique s'est considérablement améliorée avec les avancées technologiques et méthodologiques. Tous les maillons de la chaîne du traitement sont aujourd'hui mieux maîtrisés. Cette évolution vers une *conformation* toujours plus grande, rencontre aujourd'hui des obstacles qui, hier encore, étaient négligés, ou considérés comme sources d'erreurs secondaires, comme justement les mouvements respiratoires.

¹ INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques.

² Données issues des sites internet de l'OMS et de l'INSEE.

Ensuite, l'étude des conséquences, tant au niveau géométrique qu'au niveau dosimétrique de ces mouvements est complexe. Elle nécessite des outils et des méthodes qui n'étaient pas disponibles ces dernières années.

Pour prendre en compte les mouvements respiratoires la méthode recommandée par les rapports successifs de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) réside dans l'ajout d'une marge de sécurité autour du volume cible et des organes à risques, notamment pour la radiothérapie des lésions thoraciques (ICRU, 1999, ICRU, 1978, ICRU, 1993). En l'absence de toute gestion des mouvements respiratoires, les valeurs de ces marges sont relativement élevées. Le volume de tissu sain irradié devient donc important et la dose totale prescrite en est limitée (Ling et al., 2004).

Pour les tumeurs du lobe inférieur proches du diaphragme, par exemple, les mouvements respiratoires et donc les marges de sécurité utilisées sont alors particulièrement grands. Le volume *cible* est alors important et la dose prescrite ne dépasse généralement pas 70 Gy. La probabilité de complications aux organes à risques, comme le cœur, la moelle et surtout les poumons, devient trop importante pour une dose supérieure. Cette limitation réduit l'efficacité de la radiothérapie dans ces localisations tumorales où il est admis que la probabilité de contrôle tumoral est fortement corrélée à la dose totale prescrite.

Pour le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) par exemple, dans 40 % des cas l'exérèse chirurgicale est impossible – c'est notamment le cas en présence d'une extension tumorale importante, de co-morbidité contre-indiquant l'intervention chirurgicale ou plus simplement si le patient la refuse (Giraud, 2000a). La radiothérapie est alors utilisée seule ou associée à une chimiothérapie.

Les résultats pour les CBNPC inopérables sont encore décevants. Le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 5 à 10% selon les études (Sibley et al., 1995, Armstrong et al., 1997, Giraud, 2000a). Peu de données cliniques ou de modèles de probabilité de contrôle sont disponibles, mais les radiothérapeutes s'accordent à penser qu'une *escalade de dose* à 90 Gy, voire 100 Gy serait souhaitable pour des tumeurs centimétriques (Ling et al., 2004). Or, délivrer une telle dose en maintenant à un niveau raisonnable les probabilités de complication n'est pas réalisable avec les techniques traditionnelles de radiothérapie, même

conformationnelle. Il faudrait réduire les marges de sécurité autour du volume cible au risque de « rater » la tumeur en raison des mouvements respiratoires.

Plusieurs techniques sont apparues dans la littérature depuis une quinzaine d'années et un projet national visant à évaluer la Radiothérapie Asservie à la Respiration (RAR) a été lancé à la fin de l'année 2003. En effet, dans le cadre d'un STIC (programme de soutien des innovations diagnostiques thérapeutiques coûteuses), le Ministère de la Santé a attribué un budget d'environ 3 M€ sur deux ans à vingt centres français afin d'évaluer l'apport de trois techniques de gestion des mouvements respiratoires. L'Institut Curie, centre référent de ce projet, dispose de deux d'entre elles.

La première consiste à traiter le patient au cours de blocages volontaires de la respiration (BVR). La variation de volume pulmonaire est suivie au cours du temps grâce à un spiromètre et le traitement est délivré pendant des *apnées* successives du patient. Pour la seconde, la radiothérapie synchronisée à la respiration (RSR), le patient respire librement, avec un marqueur externe posé sur son abdomen. Une caméra suit les mouvements de ce marqueur en fonction du temps. L'irradiation est fractionnée et n'est délivrée qu'à certains moments du cycle respiratoire, comme par exemple en fin d'inspiration. Pour fournir des images tomodensitométriques (TDM) permettant de planifier ce dernier type de traitement, le premier TDM quadridimensionnel français (ou 4D-CT) a également été installé dans le service d'Imagerie de l'Institut. Au moment de leur installation dans le service, ces techniques n'avaient fait l'objet que d'un nombre très limité de publications. Il était alors difficile de se faire une idée de leurs niveaux de précision et de qualité, des bénéfices cliniques qu'elles pouvaient fournir et surtout de la méthodologie nécessaire à l'évaluation de ces techniques.

Nous présenterons dans une vue d'ensemble bibliographique, la nature et l'importance des mouvements respiratoires en radiothérapie, ainsi que les stratégies proposées pour en réduire l'effet. Nous aborderons ensuite la mise en œuvre de ces nouvelles techniques à l'Institut Curie. Nous verrons en particulier les outils spécifiques (fantômes dynamiques) que nous avons développés qui permettent d'évaluer les performances de ces nouvelles technologies. Par ailleurs, pour plusieurs patients ayant été traité par l'une ou l'autre de ces deux techniques, nous avons évalué les bénéfices cliniques par rapport à une radiothérapie conformationnelle standard – c'est-à-dire réalisée en respiration libre (RL). Il s'agissait

notamment d'évaluer la diminution de la dose délivrée aux OAR dans le cas du cancer du sein et du cancer du poumon. Les mécanismes physiques et physiologiques mis en jeu par ces techniques ont également été analysés et quantifiés. Nous discuterons en dernière partie de cette thèse, de notre expérience acquise depuis trois ans avec ces deux nouvelles techniques. Nous en soulignerons les avantages mais aussi les limites. Enfin, nous présenterons les perspectives et les développements actuels qui pourraient encore améliorer la prise en charge en radiothérapie des tumeurs mobiles avec la respiration.

Chapitre I Mouvements respiratoires en radiothérapie des cancers du poumon et du sein

I.1. Données épidémiologiques

I.1.1. Le cancer bronchique non à petites cellules

En 2004, la forme de cancer la plus diagnostiquée en Europe était le cancer du poumon (13,2%). Celui-ci était également responsable de 20% des décès par cancer. Ces chiffres en font le cancer le plus *tueur* pour l'ensemble de la population, touchant en grande majorité les hommes – 3 malades sur 4 environ³. Le cancer du poumon est en théorie facile à *prévenir* – 80% des cas sont imputables au tabac (Parkin, 2001) – mais reste très difficile à *guérir* – en France son incidence en 2000 était très légèrement supérieure à sa mortalité (Remontet et al., 2003).

Environ 80% des cancers bronchiques sont des tumeurs dites « non à petites cellules » (CBNPC). Ce terme regroupe les variétés histologiques d'adénocarcinomes (40% des CBNPC), de carcinomes épidermoïdes (40%), de carcinomes à grandes cellules (20%) et quelques autres sous-types plus rares. Les autres cancers bronchiques les plus fréquents, non évoqués dans ce travail, sont ceux dits à petites cellules. Dans 40% des cas, les CBNPC sont inopérables soit à cause d'une trop grande extension locorégionale, soit par contre indication médicale ou soit par refus du patient (Giraud, 2000a). Le traitement délivré est alors généralement la radiothérapie exclusive ou associée à la chimiothérapie.

Les résultats pour les CBNPC inopérables sont décevants : le taux de survie à 5 ans est d'environ 10%. L'association à la chimiothérapie semble améliorer légèrement les résultats et une étude a montré que le taux de survie à deux ans passait de 14% pour la radiothérapie seule à 21% lorsqu'elle était associée à la chimiothérapie (Le Chevalier et al., 1991). Cependant, nous verrons que la dose délivrée en radiothérapie pour les CBNPC est souvent trop faible

³ Voir le site de l'IARC : www.iarc.fr

pour assurer le contrôle local, mais qu'il est difficile de l'augmenter au regard de la toxicité pulmonaire du traitement. Les nouvelles technologies nous font espérer une amélioration de ces résultats, notamment en augmentant la dose prescrite et en diminuant le fractionnement (Ling et al., 2004).

I.1.2. Le cancer du sein

Il est admis qu'une femme sur onze environ sera confrontée au cours de sa vie au cancer du sein. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme (25% des cancers féminins). Si le pronostic est meilleur que pour le cancer bronchique, le cancer du sein représente tout de même 20% des décès par cancer chez la femme (Remontet et al., 2003).

Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme a doublé en 20 ans en France, passant de 21000 à 42000 entre 1980 et 2000 sans que la communauté scientifique ne sache réellement pourquoi. En effet, les raisons de cette augmentation de l'incidence sont encore mal connues et, contrairement à certaines idées reçues, la contraception orale n'aurait aucune influence (Marchbanks et al., 2002). De même, la consommation d'alcool (Longnecker et al., 1995) et l'index de masse corporelle, reflet de l'augmentation de la consommation alimentaire (Sasco, 2001) ne semblent avoir qu'une influence limitée.

Sur cette même période (1980-2000), le nombre de décès augmentait de seulement 35%. Ainsi, si le risque de cancer du sein pour une femme née en 1950 est deux fois plus important que pour sa mère née en 1930 et quatre fois plus important que pour sa grand-mère, née en 1910, le risque de décès à cause de la maladie sera approximativement le même pour ces trois femmes (Remontet et al., 2003). Ces chiffres sont expliqués, au moins en partie, par une meilleure prise en charge des patientes, l'apport des campagnes de dépistage systématique et surtout par les progrès du traitement lui-même.

La radiothérapie représente un apport crucial pour le traitement conservatif du cancer du sein. Aujourd'hui, les taux de survie pour un cancer de stade peu élevé sont les mêmes après une mastectomie (ablation totale du sein) et après une chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie (Fisher et al., 2002, Veronesi et al., 2002, Arriagada et al., 1996, Jacobson et al., 1995).

La Figure 1, page 7 présente les taux d'incidence et de mortalité des différents cancers en France en 2000 pour les hommes et les femmes (Remontet et al., 2003).

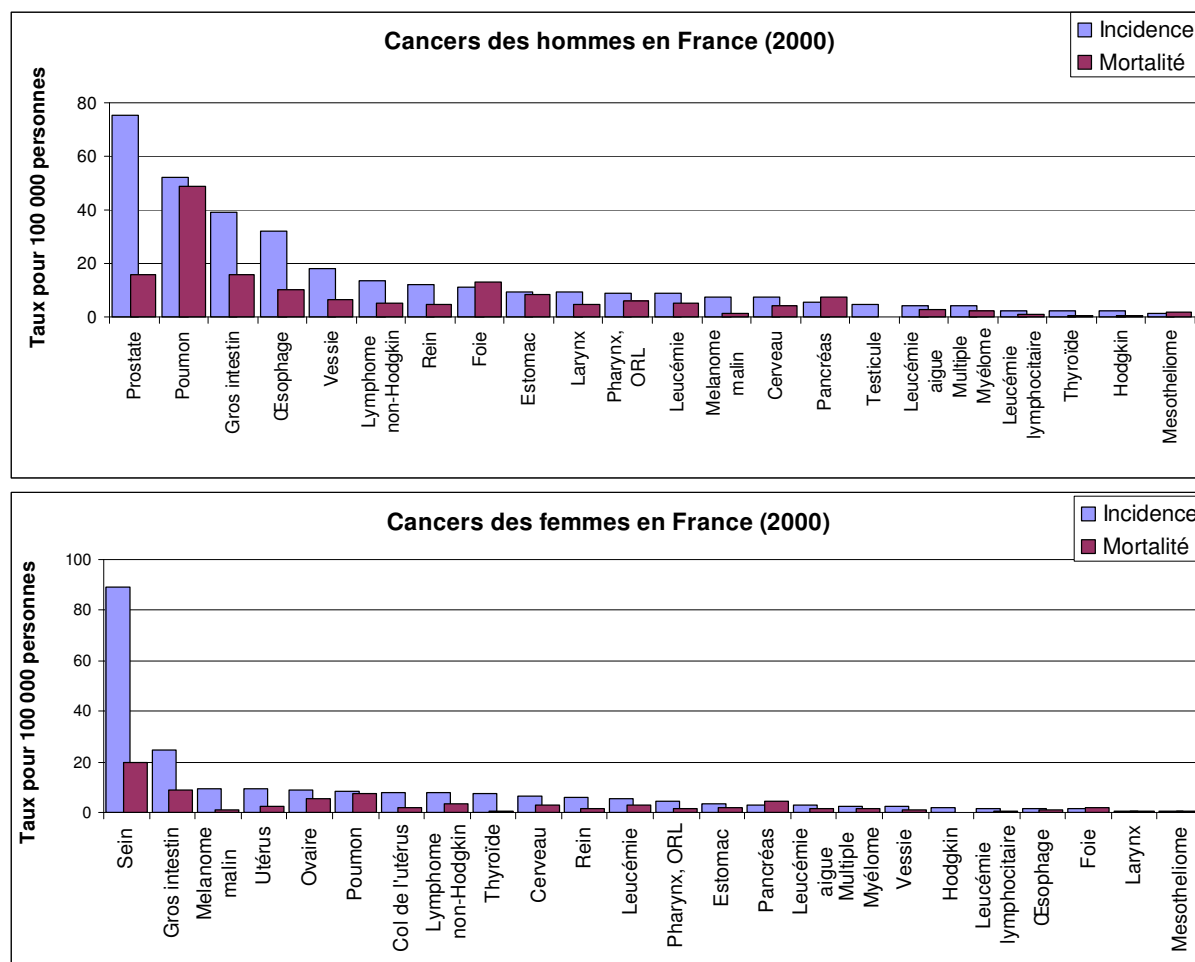


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers en France en 2000 pour l'homme et la femme. Les différents cancers sont classés par taux d'incidence décroissant (Remontet et al., 2003).

I.2. La radiothérapie conformationnelle

I.2.1. Définition de la radiothérapie conformationnelle

La radiothérapie s'inscrit avec la chirurgie et la chimiothérapie comme une des trois principales thérapies dont nous disposons aujourd'hui pour lutter contre le cancer. Elle est utilisée pour traiter près de trois cancers sur quatre. La radiothérapie consiste à utiliser des

rayonnements ionisants pour traiter un organe ou un tissu. Les rayonnements sont dits ionisants lorsqu'ils transportent une énergie suffisante pour arracher un électron à un atome ou à une molécule. Le principe repose sur le fait que lorsque l'ADN d'une cellule est soumis à un rayonnement ionisant adéquat, il subit des altérations rendant impossible la reproduction normale cellulaire. Les cellules saines ayant un meilleur taux de réparation de leur ADN que les cellules tumorales, il est possible de détruire une tumeur en préservant les tissus sains. L'effet est dit différentiel.

Le terme de radiothérapie recouvre en fait un large éventail de pratiques : la curiethérapie (mise en contact d'une source radioactive directement sur le tissu traité), la radiothérapie métabolique (injection ou ingestion d'une molécule radioactive se fixant sur l'organe à traiter) et, la plus utilisée, la radiothérapie externe. Il s'agit d'exposer le patient à un ou plusieurs faisceaux de particules en ciblant au mieux le volume traité. Les particules utilisées sont le plus souvent des photons ou des électrons transportant une énergie comprise entre un et quelques MeV (c'est le cas dans cet ouvrage). Il faut cependant noter que d'autres particules (protons, neutrons, pions, ions lourds) et d'autres énergies peuvent être également utilisées.

La problématique de la radiothérapie est simple dans son énoncé : l'augmentation de la dose à la cible améliore le contrôle local (Hanks et al., 1985) mais une trop forte dose aux tissus sains environnants peut engendrer des complications (Emami et al., 1991).

Il est donc primordial que la distribution de dose au sein du patient se *conforme* au volume traité – c'est-à-dire « sculpte » un volume *conforme* à la forme de la tumeur. Ainsi, la radiothérapie est aujourd'hui qualifiée de *conformationnelle*. Ce terme, un peu ambigu, désigne souvent des pratiques assez différentes. Peut-on d'ailleurs imaginer une radiothérapie non conformationnelle ? En 1999, l'équipe de l'Institut Curie (Rosenwald et al., 1999) propose une classification des pratiques sur 4 niveaux (de 0 à 3), où le terme de radiothérapie conformationnelle ne serait applicable qu'aux pratiques de niveau 2 ou 3, c'est à dire à une radiothérapie utilisant une reconstruction tridimensionnelle des organes à partir d'images tomographiques.

I.2.2. Un siècle d'avancées vers une meilleure conformation



Figure 2 : Les débuts de la Radiothérapie.

Il est intéressant de remarquer que l'histoire de la radiothérapie commence la même année (1895) que la découverte des rayons X par Röntgen, avec une première tentative de traitement du sein par Emil Grubbe à Chicago. Dès 1899, le premier cancer de la peau – les énergies utilisées sont encore faibles et les rayons peu pénétrants – est guéri formellement par Thor Stenbeck à Stockholm. Les contours des faisceaux sont flous et les tissus sains avoisinants, mal protégés. En 1913, Marie Curie et Claudius Regaud créent la section médicale de l'Institut du Radium, qui sera à l'origine de la Fondation Curie (1921) puis de l'actuel Institut Curie (1970). La première bombe au cobalt apparaît en 1951 et le premier accélérateur linéaire (linac), l'année suivante. Au début des années soixante, Tubiana et les époux Dutreix ouvrent la voie à la dosimétrie-patient (Tubiana et al., 1963). Puis avec l'arrivée du scanner tomodensitométrique (TDM) en 1973, grâce à Hounsfield, la radiothérapie devient, vers 1990, *conformationnelle*.

Les sections de champs ne sont plus forcément carrées ou rectangulaires et le nombre de faisceaux pour un plan de traitement augmente. Les configurations en *tunnel* (2 faisceaux opposés) ou en *boîte* (4 faisceaux orthogonaux) laissent la place à des planifications beaucoup plus complexes.

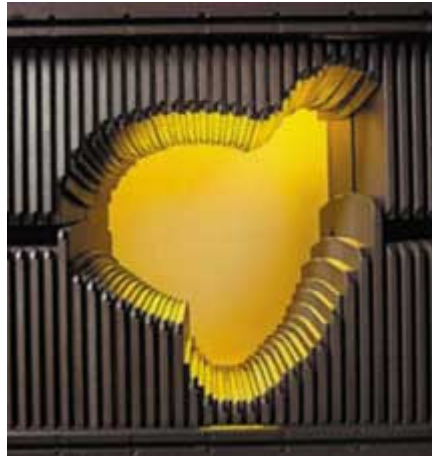


Figure 3 : Le Collimateur Multi-Lames (MLC), un outil recommandé pour la Radiothérapie Conformationnelle (RTC3D) et indispensable pour moduler l'intensité (RCMI).

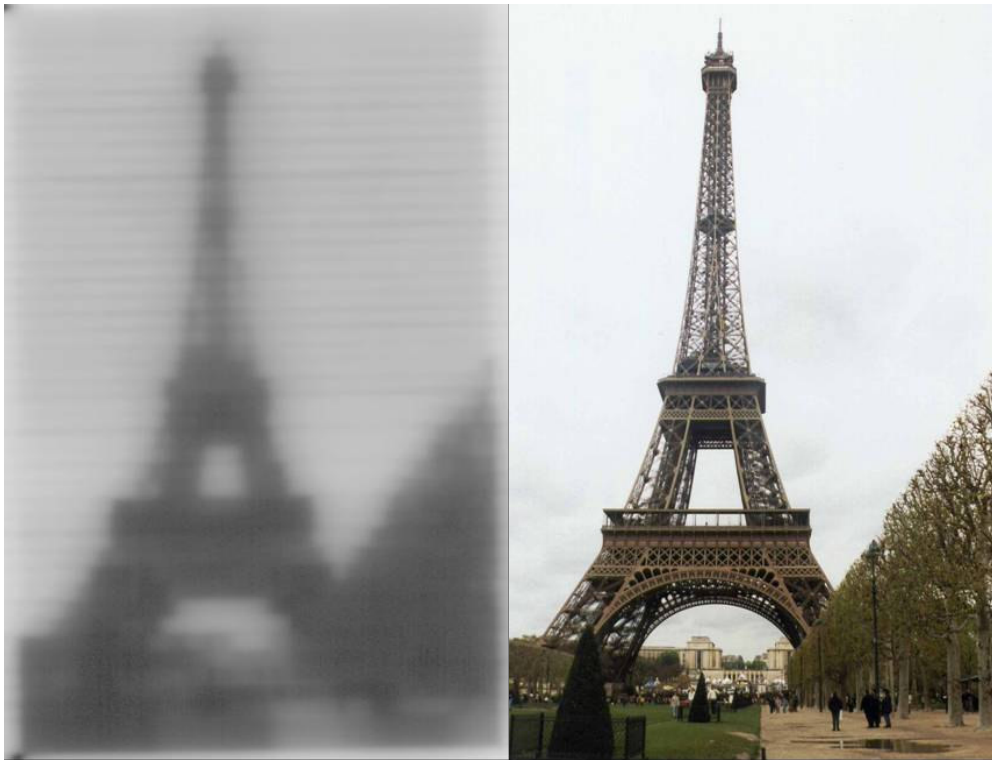


Figure 4 : La modulation d'intensité permet d'irradier des volumes de formes complexes. Chauvet a montré les performances de cette technique en reproduisant sur films une photo de la tour Eiffel (Chauvet, 2004).

Plus récemment, l'arrivée des collimateurs multi-lames ou MLC pour *Multileaf Collimator* (Figure 3, page 10), de la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) ou Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) en anglais et de la planification inverse (Ling et al., 1996) a permis d'obtenir des distributions de doses de formes complexes

et à forts gradients (voir Figure 4, page 10). Enfin l'étape la plus récente dans cette évolution vers une meilleure conformation avec des photons est l'apparition de la très prometteuse tomothérapie (Mackie et al., 1993, Beavis, 2004).

I.2.3. Les étapes du traitement conformationnel

La radiothérapie actuelle se présente comme une technique relativement complexe constituée de plusieurs étapes et mettant en jeu un grand nombre d'intervenants et d'appareils. Un traitement conformationnel « classique » peut se composer des étapes suivantes comme elles se succèdent à l'Institut Curie. Certains points seront approfondis par la suite.

I.2.3.1. La définition du référentiel

Une position de traitement (PTT) du patient est choisie en fonction de la localisation traitée. Des accessoires de contention sont utilisés afin d'assurer la reproductibilité de cette PTT tout au long du traitement (5 à 8 semaines habituellement). Il peut s'agir de mousses thermo-formées, d'un masque de contention ou de différents supports pour les jambes, les bras... Une séance au simulateur permet alors de vérifier la qualité de la PTT et de *marquer à la peau* (tatouages, *tegaderm*TM) des repères qui permettront de reproduire la PTT et de matérialiser un référentiel. Le *référentiel patient* est composé de trois axes et d'une origine. Celle-ci étant souvent choisie à l'intérieur du patient, il est nécessaire de marquer sa projection sur la peau. La pratique habituelle pour positionner le patient dans les salles de traitement et de TDM consiste à superposer ce référentiel patient à un référentiel de la machine (simulateur, linac) matérialisé par des lasers. Ce deuxième référentiel a pour origine un point appelé « isocentre » de l'appareil (croisement des trois lasers). La table de traitement est ensuite déplacée en translation selon les trois axes pour obtenir la position voulue. Généralement le point de prescription (tumeur) est placé à l'isocentre de l'appareil. C'est la technique DST, pour Distance Source Tumeur.

I.2.3.2. L'acquisition des données du patient

Elle se fait généralement en PTT. Une ou plusieurs acquisitions TDM sont réalisées avec matérialisation du référentiel et d'autres repères anatomiques à l'aide de marqueurs radio-opaques (par exemple des billes de plomb, cerclage de la glande mammaire ou d'un nodule). D'autres techniques d'imagerie tridimensionnelles peuvent être associées à la TDM, comme

la Tomographie à Emission de Positons (TEP), la Tomographie à Emission Mono-Photonique (TEMP) ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Cependant, généralement, la TDM reste l'examen de base car elle est la seule technique d'imagerie capable de fournir aisément la densité électronique des tissus pour la dosimétrie. Les images sont généralement envoyées sur un réseau d'images (PACS), afin d'être disponibles pour les consoles de planification.

I.2.3.3. La planification des champs et le calcul de distribution de dose

En utilisant une console de planification de traitement (TPS pour Treatment Planning System), les OAR et les différents volumes cibles sont délinéés de façon manuelle, semi-automatique ou automatique, sur les images TDM. D'autres sources d'images (IRM, TEP...) peuvent être recalées ou fusionnées à la TDM pour faciliter la délinéation. Les faisceaux sont ensuite positionnés virtuellement par rapport au référentiel patient. Il est fréquent d'utiliser une *vue de la source* (BEV pour Beam eye view) afin de choisir de façon pertinente la forme et l'orientation de la section d'un faisceau, notamment si un collimateur multi-lames (MLC) est utilisé. Une radiographie reconstruite numériquement (DRR pour Digitally Reconstructed Radiography) est souvent réalisée afin de vérifier le positionnement des faisceaux et servir d'image de référence. La distribution de dose correspondant à la planification choisie est calculée grâce à des algorithmes prenant en compte les différentes densités des tissus ainsi que la forme et la nature des faisceaux choisis. Les caractéristiques exactes d'un faisceau donné sont stockées dans les bibliothèques du TPS. Il existe deux grandes familles d'algorithmes : les algorithmes analytiques (*Pencil beam, collapsed cone convolution,...*) et les algorithmes basés sur la méthode Monte-Carlo – ces derniers, encore lents, sont actuellement peu utilisés en routine clinique.

I.2.3.4. L'évaluation du traitement planifié

La qualité d'un traitement planifié est évaluée grâce à plusieurs outils. La distribution de dose est visualisée par des isodoses (courbes reliant les points d'une image ou d'un volume recevant une même dose). Elles permettent de vérifier que les faisceaux assurent une bonne couverture des volumes cibles et préservent les OAR.

Il est parfois difficile pour le médecin ou le physicien d'imaginer la distribution tridimensionnelle de la dose à partir de simples coupes 2D. Ainsi les isodoses peuvent être synthétisées par des Histogrammes Dose-Volume (HDV). Ce sont des représentations graphiques de la dose délivrée à un organe en fonction de la fraction du volume de cet organe

(Figure 5, page 13). Chaque point de l'histogramme a pour abscisse x la dose délivrée et pour ordonnée y la fraction de volume concernée par cette dose. Les HDV sont *différentiels* (y % du volume reçoit la dose x) ou, plus généralement, *cumulés* (y % du volume reçoit au minimum la dose x).

Une équipe a récemment introduit, sans grand succès, le concept d'Histogramme « Dose-Masse » pour s'affranchir de la variation de densité qui survient dans les poumons lorsqu'une technique d'asservissement respiratoire est utilisée (Forster et al., 2001, Butler et al., 2004). Ces outils d'évaluation nécessitent un apprentissage et un changement d'habitude des équipes et cette idée n'a pas été réellement reprise dans la littérature.

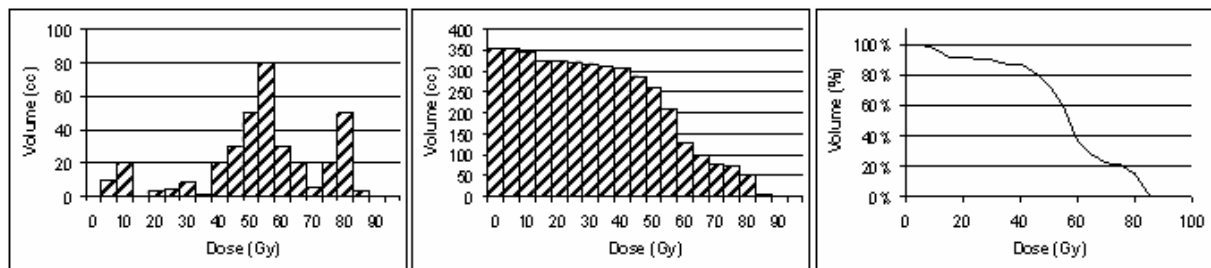


Figure 5 : Un Histogramme Dose-Volume d'une structure peut être représenté sous forme différentielle (gauche) ou cumulée (centre). La forme la plus utilisée est une représentation cumulée avec échelle relative des volumes (droite).

Enfin lorsque la distribution de dose au sein d'un organe est très hétérogène, il n'est pas toujours évident de comparer deux plans différents. Il est alors possible de faire appel à des outils mathématiques comme *les probabilités de complication aux tissus sains* (Kutcher et al., 1991, Emami et al., 1991, Burman et al., 1991, Kwa et al., 1998) (NTCP pour *Normal Tissue Complication Probability*), *les probabilités de contrôle tumoral* (Willner et al., 2002, Levegrun et al., 2001, Niemierko and Goitein, 1993) (TCP pour *Tumor Control Probability*) ou *les doses équivalentes uniformes* (Niemierko, 1997) (EUD pour *Equivalent Uniform Dose*). Ces derniers paramètres sont encore l'objet de débats quant à leur utilisation en routine dans la décision clinique (Glatstein, 2001). Même s'ils ne donnent pas de valeurs de probabilités absolues, ils semblent être de bons indicateurs pour comparer de façon pertinente plusieurs traitements en réduisant à une seule valeur l'information contenue dans un HDV (Piotrowski et al., 2005).

I.2.3.5. La simulation des faisceaux

Le *simulateur* est un appareil dont la géométrie s'apparente à celle d'un appareil de traitement mais dont l'énergie de faisceau est nettement plus basse (kV) afin de réaliser des clichés en BEV de qualité proche de ceux obtenus en radiologie conventionnelle. Le simulateur permet de vérifier la reproductibilité de la PTT en prenant par exemple des clichés orthogonaux du référentiel ou en simulant les faisceaux planifiés. Ces clichés peuvent être comparés aux DRR réalisées par le TPS en se basant sur la position de repères anatomiques : structures osseuses, contours externes, marqueurs radio-opaques.

I.2.3.6. Les séances de traitement

Les faisceaux sont délivrés au patient en PTT par des accélérateurs linéaires – les bombes au cobalt (Co^{60}) sont progressivement abandonnées. Le positionnement des faisceaux peut être vérifié à l'aide de système d'imagerie portale (EPID pour *Electronic Portal Imaging Device*) ou de clichés sur films appropriés (*gammagraphie*, dont l'étymologie reflète l'utilisation historique des bombes au cobalt). Quelques unités moniteurs⁴ (UM) sont alors utilisées. La dose est ensuite délivrée à raison habituellement de cinq séances par semaine en PTT avec des vérifications plus ou moins fréquentes selon la précision nécessaire. Le nombre de faisceaux par séance est généralement compris entre un et six. La durée d'irradiation d'un faisceau est généralement comprise entre 10 et 30 secondes.

I.2.4. Intérêts d'une bonne conformation pour le cancer du poumon

I.2.4.1. Intérêts d'une forte dose à la cible

Les faibles résultats de la radiothérapie des CBNPC peuvent être expliqués par un contrôle local trop faible – lui-même étant étroitement lié à la prescription de la dose. Il semble en effet que l'augmentation de la dose délivrée pourrait augmenter ce contrôle local et le taux de survie (Giraud, 2000a, Ling et al., 2004). Deux arguments peuvent être avancés en faveur de cette théorie. D'une part, le calcul des probabilités de contrôle tumoral (TCP pour *Tumor Control Probability*), basé sur des modèles mathématiques prenant en compte le taux

de survie cellulaire *in vitro*, montre une forte proportionnalité entre la survie de cellules tumorales des CBNPC et la dose totale reçue (Engelsman et al., 2001b, Levegrun et al., 2001). D'autre part, des études cliniques ont montré que les prescriptions de 40 à 60 Gy en radiothérapie exclusive n'étaient pas suffisantes et amenaient à un taux de contrôle local à 2 ans mesuré par biopsie de moins de 10% (Arriagada et al., 1991). Par ailleurs pour 848 patients, Cox *et al.* observent un taux de survie significativement plus élevé pour les patients ayant reçus plus de 69,6 Gy, que pour ceux ayant traités avec une dose plus faible (Cox et al., 1990). De même, une étude d'escalade de dose de phase I, consistant à délivrer des doses de 92,4 à 102,9 Gy à 17 patients présentant un CBNPC de stades I-III a permis d'obtenir des taux de survie à 2 et 3 ans de 51% et 26% respectivement bien supérieurs aux taux habituellement observés pour une dose classique (Narayan et al., 2004).

Plus récemment, pour 106 patients présentant un CBNPC inopérable de stades I-III, la survie globale à 5 ans pour trois groupes de patients ayant reçus des doses de 63-69 Gy, 74-84 Gy et 92-103 Gy était de 4%, 22% et 28% respectivement. Pour ces mêmes groupes le taux de contrôle local était de 12%, 35% et 49% (Kong et al., 2005).

Ling *et al.* proposent une élégante démonstration mathématique basée sur des données publiées. Ils montrent comment les nouvelles techniques permettent d'améliorer toute la chaîne du traitement et comment la probabilité de contrôle local pourrait être augmentée en diminuant les probabilités d'erreur balistique (*geographic miss*) et d'inadéquation de la dose (en absence d'erreur balistique) (Ling et al., 2004). Ceci peut être obtenu d'une part, par l'apport de la fusion d'images TEP-TDM qui permet une meilleure définition des volumes cibles tumoraux – notamment des ganglions – et, d'autre part, par l'utilisation des nouvelles techniques de traitement : RCMI, IGRT (Radiothérapie guidée par l'image) et surtout gestion des mouvements respiratoires. Ce modèle prédit une probabilité potentielle du contrôle des CBNPC par radiothérapie proche de celle obtenue par chirurgie : 74% et 82% pour les stades T1-2 traités à 80 et 90 Gy respectivement.

Enfin, l'hypo-fractionnement – c'est-à-dire le fait de délivrer le traitement en utilisant des fractions de dose moins nombreuses mais plus importantes que la pratique classique – semble

⁴ 1 UM correspond à 1 cGy au point de référence dans les conditions dites de références.

également une voie prometteuse lorsqu'il est utilisé avec les techniques de radiochirurgie extra-cranienne, comme par exemple un système d'immobilisation de type « bodyframe ». Le fractionnement classique de 2 Gy par jour (5 jours par semaine) est ainsi progressivement remis en cause (Cosset, 2005). Une équipe a récemment obtenu de très bons résultats lors d'un essai en phase I/II en délivrant une dose de 48 Gy en seulement quatre fractions (Nagata et al., 2005).

I.2.4.2. Conséquences d'une trop forte dose aux tissus sains

Si *l'escalade de dose* semble nécessaire pour le contrôle local de la tumeur, elle peut être accompagnée de complications aux tissus sains avoisinants. Les principales complications sont les pneumopathies, les fibroses pulmonaires et les oesophagites. Leur probabilité est prédite par les modèles de NTCP (voir Annexe 4) qui postulent que ces complications sont directement liées au pourcentage de tissu sain recevant une dose importante. Dans ces modèles, le poumon est un organe à la fois radiosensible ($TD_{50} = 24,5$ Gy) et peu « sériel » ($n = 0,87$ pour Burman *et al.*) – c'est à dire que des petites fractions du volume peuvent supporter de grandes doses sans que la fonction de l'organe soit dégradée, mais de grandes fractions de volume supportent mal des doses même modérées (Emami et al., 1991, Burman et al., 1991).

La toxicité pulmonaire de la radiothérapie des CBNPC est en partie liée aux incertitudes géométriques du traitement (voir I.3). Comme nous le verrons, la pratique actuelle consiste à ajouter différentes marges autour du volume cible pour prendre en compte les différentes incertitudes géométriques du traitement. Ainsi, le volume de tissu sain finalement irradié est assez important.

L'escalade de dose est donc délicate et un essai canadien de phase I a récemment été arrêté en cours, pour cause de complications excessives. En particulier, un patient est décédé suite à une pneumopathie radique de grade 5. Les doses prescrites étaient de l'ordre de 84 Gy (Holloway et al., 2004).

I.2.4.3. Précision nécessaire en radiothérapie des CBNPC

Il est admis de façon générale qu'un écart de dose de 5% par rapport à la prescription peut amener à des différences dans la réponse de la tumeur ou dans la morbidité des organes sains (Dische et al., 1993).

Comme nous l'avons vu la radiothérapie des CBNPC est particulièrement délicate. Elle nécessiterait des doses plus importantes que celles habituellement administrées, mais l'état actuel des techniques ne permet pas de délivrer des doses suffisamment importantes à la cible sans risquer des complications pour les OAR avoisinants.

Ainsi, si la radiothérapie des CBNPC est un peu décourageante au regard de ses faibles résultats, elle représente la localisation où, dans un futur proche, les plus grands progrès sont attendus. Il est tout à fait réaliste, comme nous l'affirment *Ling et al.*, d'espérer une amélioration significative du taux de survie, en associant les nouvelles technologies, pour assurer une meilleure conformation du traitement : TEP, RCMI, système de positionnement guidé par l'image et bien sûr asservissement respiratoire (Ling et al., 2004).

I.2.5. Cas du cancer du sein

La problématique du cancer du sein est très différente de celle des CBNPC. Il s'agit en effet, d'une localisation tumorale pour laquelle les résultats thérapeutiques en terme de contrôle local et de survie globale sont bien meilleurs que ceux obtenus pour les cancers bronchiques (voir les taux d'incidence et de mortalité sur la Figure 1, page 7) et où la précision géométrique du traitement semble moins cruciale. Les complications (cœur et poumon) sont aujourd'hui mieux maîtrisées et moins fréquentes.

Aucune étude n'a quantifié la précision nécessaire de la radiothérapie du sein en utilisant des résultats de suivi. Cependant, Hurmans *et al.* utilisent les NTCP pour évaluer l'intérêt de la modulation d'intensité pour traiter le sein (Hurkmans et al., 2002). Les probabilités de complications au cœur pour un traitement avec modulation, sans modulation et en utilisant des champs rectangulaires simples étaient de 2,0%, 4,0% et 5,9% respectivement. Pour les complications pulmonaires, les NTCP étaient faibles ($< 0,5\%$) et n'étaient pas significativement différents entre les différentes techniques.

Le principal progrès attendu pour la radiothérapie du sein est donc un traitement qui permettrait une diminution de la toxicité cardiaque – surtout pour le sein gauche – tout en gardant la même couverture de la glande.

Comme nous le verrons, plusieurs auteurs ont montré que la radiothérapie avec asservissement respiratoire pourrait permettre pour certaines patientes d'éloigner le cœur de la glande et de diminuer la toxicité cardiaque de la radiothérapie (Remouchamps et al., 2003c, Sixel et al., 2001).

I.3. Incertitudes en radiothérapie

I.3.1. Introduction

Chacune des étapes du traitement possède ses propres incertitudes et erreurs intrinsèques qu'il convient de distinguer. Plusieurs équipes ont étudié de façon plus ou moins quantitative toutes les incertitudes de la chaîne de traitement (Giraud, 2000a, McKenzie et al., 2003, Stroom, 2000, Van Herk, 2004).

Les erreurs sont dites systématiques lorsque leurs conséquences s'étalent sur l'ensemble du traitement d'un ou plusieurs patients et que leur valeur est constante. Elles sont dites aléatoires quand elles apparaissent ponctuellement. Van Herk propose de considérer les erreurs systématiques comme des erreurs de *préparation* du traitement et les erreurs aléatoires comme des erreurs *d'exécution* du traitement.

Le Tableau 1, page 36 récapitule toutes les sources d'erreurs possibles d'un traitement classique en radiothérapie conformationnelle. Cette section se propose de discuter l'ensemble des méthodologies utilisées dans la prise en compte des erreurs en commençant par le rapport ICRU 62.

I.3.2. Le rapport ICRU 62

I.3.2.1. Généralités

Le rapport 62 de l'*International Commission on Radiation Units and measurements* (ICRU) (ICRU, 1999) est un complément des rapports ICRU 50 (ICRU, 1993) et ICRU 29 (ICRU, 1978). Ces rapports successifs reflètent le niveau technologique de leur époque. Ainsi, en 1978, le rapport 29 concernait une radiothérapie qui utilisait un simulateur conventionnel pour planifier les faisceaux sur une radiographie plane. L'apparition du scanner TDM et de la radiothérapie conformationnelle est accompagnée du rapport 50, complété en 1999 par le rapport 62, qui en est la version la plus aboutie (voir Figure 6, page 20). Bien qu'il présente certaines limites (cf. I.3.2.3), ce rapport a le mérite d'exister et de proposer un cadre de travail et un vocabulaire commun au monde de la radiothérapie.

I.3.2.2. Définition des volumes et des marges dans le rapport ICRU 62

La méthodologie proposée consiste, au moment de la planification de traitement, à ajouter différentes marges autour de la tumeur visible afin d'en assurer la bonne couverture dosimétrique. Le rapport 62 définit les termes suivants :

- **GTV** (Gross Tumor Volume) : volume cible macroscopique. Tumeur visible par imagerie ou palpation.
- **CTV** (Clinical Target Volume) : volume cible clinique. Volume contenant le GTV et les extensions microscopiques ou *zones suspectées*.
- **ITV** (Internal Target Volume) : volume cible interne. Volume contenant le CTV, plus une marge prenant en compte les mouvements internes des organes : respiration, pulsation cardiaque, remplissage de la vessie, du rectum. Cette marge est qualifiée de marge interne (*internal margin* ou **IM**). L'ITV est un concept introduit par le rapport ICRU 62 et qui n'apparaissait pas dans la précédente version (ICRU 50).
- **PTV** (Planning Target Volume) : volume cible planifié. Volume contenant l'ITV, plus une marge prenant en compte les erreurs de positionnement (set-up margin ou **SM**).

- **PRV** (Planning organ at Risk Volume) : volume planifié de l'organe à risque. Volume contenant un organe à risque, plus les marges IM et SM.
- **Volume traité.** Volume recevant une dose d'irradiation considérée comme importante pour le traitement ou la palliation. Plus clairement, c'est le volume contenu dans l'isodose correspondante à la dose minimum requise au PTV (exemple : 95%).
- **Index de conformité** : Rapport (Volume traité / PTV)
- **Volume irradié** : Volume recevant une dose d'irradiation considérée comme importante pour la tolérance des tissus sains. Ce peut être l'isodose 50%.

Nous utiliserons les acronymes anglo-saxons du rapport ICRU 62 qui sont plus utilisés que leurs équivalents français : « volume tumoral macroscopique » pour GTV, etc...

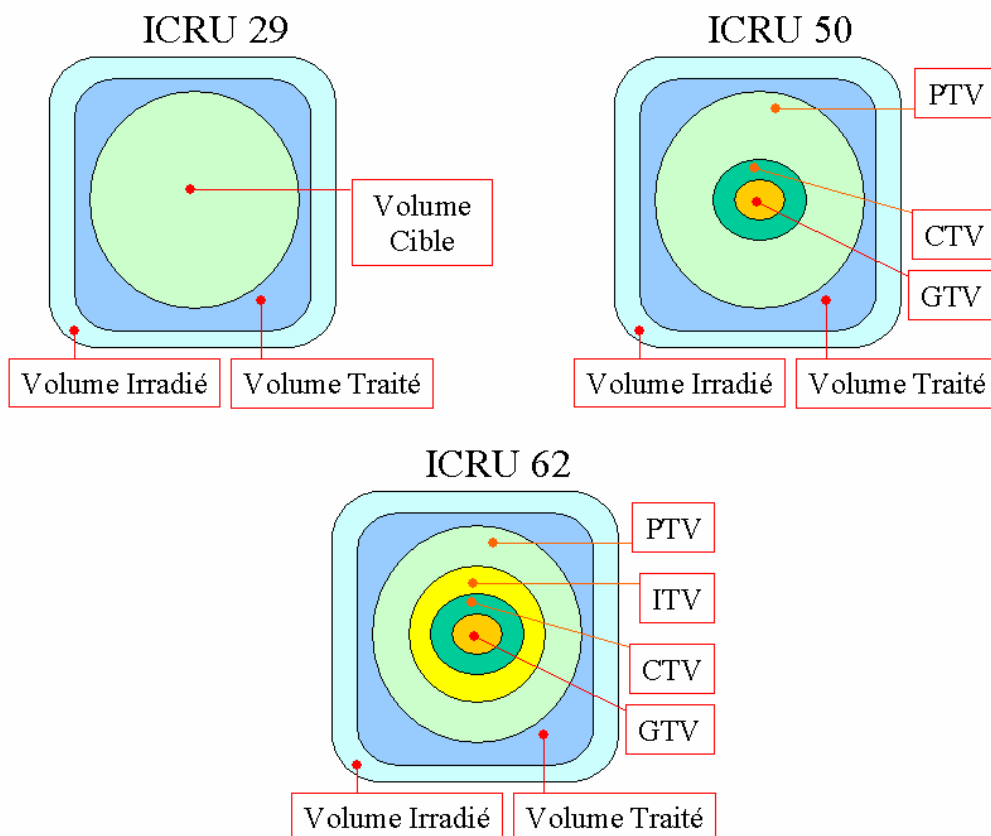


Figure 6 : Définitions des volumes selon l'ICRU en 1978 (rapport 29), 1993 (rapport 50) et 1999 (rapport 62).

I.3.2.3. Limites du rapport ICRU 62

Les auteurs du rapport soulignent, comme l'indique son titre (*Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy*), l'importance d'indiquer précisément la pratique exacte et la méthodologie employées pour effectuer un traitement, notamment lors d'une publication. Ainsi le rapport 62 citait une étude de Dische (Dische et al., 1993) relevant que plus de 60% de 200 publications analysées décrivaient de façon insuffisante les traitements délivrés. Ces lacunes concernaient la nature et les dimensions de la tumeur, la description des volumes irradiés et des marges utilisées, les doses et leurs niveaux d'homogénéité.

Le rapport ICRU 62 se refuse – ce n'était pas son objectif – à recommander des valeurs à appliquer aux concepts précédemment cités, laissant au lecteur une grande liberté tout en l'invitant à bien décrire ses choix. Par exemple, il ne propose aucune valeur chiffrée des trois marges à utiliser (GTV-CTV, IM et SM) en fonction de la nature et de la localisation de la cible. Le rapport indique également que les marges ne doivent pas être forcément isotropiques mais, là encore aucune règle stricte n'est indiquée laissant la liberté aux radiothérapeutes d'en décider.

De plus, les auteurs remarquent que le PTV obtenu par addition linéaire des trois marges est souvent trop grand, avec pour conséquence une irradiation trop importante des organes à risque (OAR) avoisinants. Ils recommandent, sans réellement trancher, de préférer une addition quadratique de IM et de SM ou, si besoin est, d'utiliser une *marge globale* autour du GTV, en excluant les contours des OAR.

Ainsi, comme le note Purdy (Purdy, 2004), beaucoup de radiothérapeutes n'ont pas adopté le concept d'ITV et continuent comme le préconisait le rapport ICRU 50, à utiliser une marge globale entre CTV et PTV.

Cette distinction des deux marges (IM et SM) est d'autant moins utilisée qu'elle est incompatible avec la méthodologie utilisée par un grand nombre d'équipes ayant travaillé sur les incertitudes qui étudient séparément les erreurs systématiques et les erreurs aléatoires de traitement. En outre, ces mêmes équipes prennent en compte un grand nombre de sources d'erreurs qui ne sont pas prévues dans les marges du rapport 62 (McKenzie et al., 2003).

Enfin, certaines recommandations de l'ICRU n'ont jamais été réellement suivies, comme l'utilisation d'une marge de sécurité autour des OAR pour former un PRV ou le fait de déformer les contours externes en cas de besoin afin qu'ils contiennent tous les volumes créés par expansion.

Il faut cependant rappeler que ce rapport a tout de même servi de base aux débats et a sensibilisé le monde de la radiothérapie aux problèmes des marges. Son véritable objectif qui était, rappelons-le, d'encourager les équipes à détailler plus clairement leur protocole d'irradiation dans les publications ou les notes internes, est aujourd'hui atteint. En effet les publications récentes, qu'elles utilisent ou n'utilisent pas le principe GTV-CTV-ITV-PTV, l'explicitent généralement clairement.

I.3.3. Volumes et marges de sécurité pour le sein et le poumon

I.3.3.1. Contours du GTV dans le poumon

La délinéation du GTV doit donc suivre les limites de la tumeur visible en imagerie classique (généralement le scanner TDM). Cependant, cette opération est moins évidente qu'elle n'y paraît et est très *opérateur-dépendante*.

Dans sa thèse, Giraud (Giraud, 2000a) présente une étude sur fantômes de liège et de saindoux contenant chacun une balle de ping-pong remplie de résine polyuréthane considérés comme équivalents respectivement à une tumeur dans le parenchyme pulmonaire et dans la graisse médiastinale. Une acquisition TDM est réalisée et, en fonction du niveau et de la fenêtre de visualisation choisie, le diamètre apparent de la balle pouvait être très différent (jusqu'à 17%) du diamètre réel.

Du même auteur, une étude sur patients montre l'influence de l'expérience et des préjugés des opérateurs. Il était demandé à des radiologues d'une part et à des radiothérapeutes d'autre part de délinéer une tumeur de Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) selon ce qu'ils voyaient. Les volumes délinéés par les radiothérapeutes étaient significativement plus grands (+36% ; $p = 0,01$) et moins homogènes que ceux des radiologues. Ces derniers, ayant apparemment moins de préjugés sur la tumeur, ils l'avaient délinéée de façon plus objective, en se limitant à ce qu'ils voyaient réellement (Giraud et al., 2002). Même si peu d'études l'ont

quantifié, il faut donc garder à l'esprit que la définition du GTV est entachée de variabilités intra- et surtout inter-observateur importantes.

Récemment, une équipe hollandaise a réalisé une étude multi-centrique, en demandant à différents radiothérapeutes de dessiner, selon les recommandations du rapport 62 de l'ICRU (ICRU, 1999), les contours d'une même tumeur à partir du même jeu d'images. Le volume du GTV variait du simple au triple selon l'opérateur ($\text{min/max} = 8,3/26,9 \text{ cm}^3$) ; variation qui doit être nuancée, en remarquant que le GTV de cette étude était de petite taille. Dans la même étude, les contours d'un CTV dans le hile pulmonaire droit variaient de 4,8 à 109,9 cm^3 selon l'opérateur (van Sornsens De Koste et al., 2005).

Ces erreurs peuvent être limitées par l'utilisation de protocoles de délinéation rigoureux décrivant par exemple les valeurs de niveaux/fenêtres optimales selon la localisation. Une concertation entre les radiothérapeutes et les radiologues est également souhaitable. Enfin, l'utilisation de la fusion entre des images par Tomographie par Emission de Positons (TEP) et scanner TDM pourrait aider à mieux différencier l'atélectasie – c'est-à-dire l'affaissement d'une partie du poumon – du tissu tumoral (Giraud et al., 2005, Senan et al., 2004, Giraud et al., 2001b, Vanuytsel et al., 2000).

I.3.3.2. Contours du CTV dans le sein

Les tumeurs mammaires sont généralement opérées (exérèse chirurgicale) avant la radiothérapie. Le premier volume délinéé n'est donc plus un GTV, mais directement le CTV, c'est à dire la glande mammaire elle-même avec éventuellement des volumes complémentaires englobant les ganglions sus-claviculaires ou ceux de la Chaîne Mammaire Interne (CMI). En pratique, il est difficile de distinguer les limites de la glande mammaire sur une image de scanner TDM. Il faut donc délinéer le sein entier. Ce problème est apparu récemment, car la radiothérapie du sein est encore rarement conformationnelle. Ainsi, peu de publications décrivent comment délinéer le sein. Généralement, le radiothérapeute, par palpation, pose un cerclage radio-opaque autour du sein avant l'acquisition TDM. Pour la délinéer, il faut donc ensuite relier ces limites internes et externes de la glande. Deux études (Frazier et al., 2004, Pedersen et al., 2004) proposent de délinéer le sein en passant à 5 mm sous la peau afin d'assurer, un peu artificiellement il est vrai, l'équilibre électronique dans le

CTV et donc l'homogénéité de dose. C'est également la solution adoptée dans le cadre de l'étude STIC RAR 2003 (voir l'exemple Figure 7, page 24).

Deux autres études ont mesuré la variabilité inter- et intra-observateur de la délinéation du sein. Pitkanen (Pitkanen et al., 2001) compare les contours du CTV dessinés par 11 médecins sur les images TDM de 4 patientes. De grandes différences sont observées dans la direction SI. En particulier, la limite supérieure du sein pouvait varier jusqu'à 45 mm selon l'opérateur. Hurkmans (Hurkmans et al., 2001) demande à 4 médecins de délinéer les mêmes images à trois occasions distinctes. Les variations intra-observateurs étaient plus faibles que les variations inter-observateurs ; les écarts-types du volume du PTV étaient respectivement 5,5% et 17,5%.

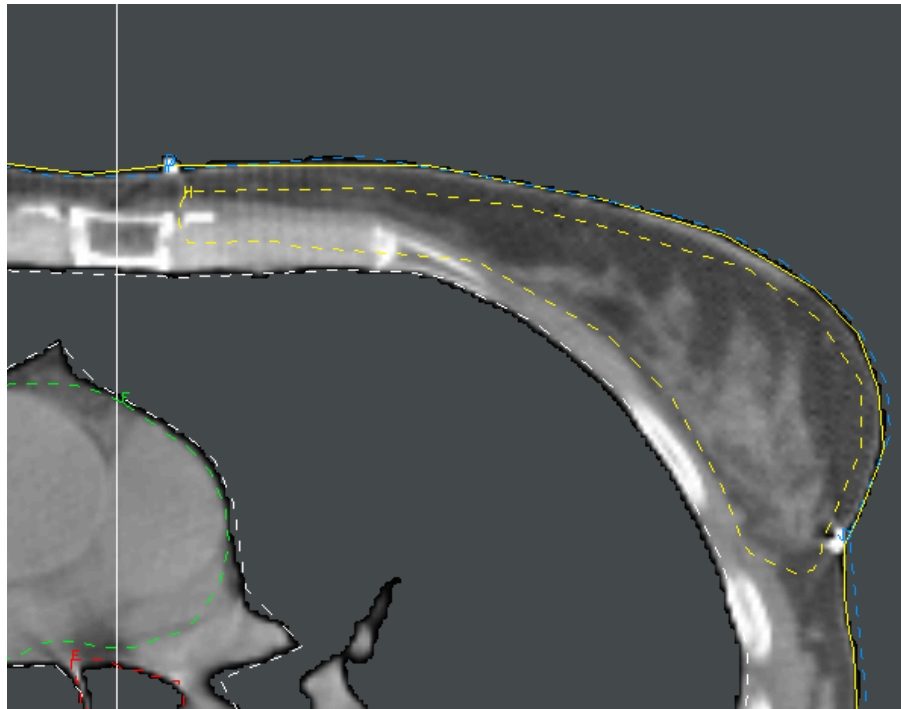


Figure 7 : Contour du CTV dans le sein gauche (pointillés jaunes)

I.3.3.3. Du GTV au CTV dans le poumon

Il s'agit d'ajouter une marge au volume macroscopique visible (GTV) afin de prendre en compte les extensions microscopiques (maladie infra-clinique). Cette marge est difficile à choisir et est un concept purement clinique. Elle dépend de l'histologie, de la taille et de la localisation de la tumeur. Pour le poumon, elle varie généralement entre 5 et 15 mm dans la littérature (Armstrong, 1998). Giraud (Giraud et al., 2000) propose l'utilisation d'une marge

de 8 mm pour les adénocarcinomes et de 6 mm pour les cancers épidermoïdes et 5 mm pour les autres cancers bronchiques. Dans son étude sur 354 coupes, de telles marges permettaient de couvrir 95% des extensions microscopiques. Ces marges sont généralement appliquées de façon isotropique.

I.3.3.4. Les mouvements d'organes

La marge interne (IM) est un concept beaucoup plus géométrique que clinique bien que la localisation de la tumeur ait son importance. Il s'agit de prendre en compte les mouvements internes des organes en ajoutant une marge au volume cible anatomo-clinique (CTV) pour obtenir le volume cible interne (ITV) introduit par le rapport ICRU 62 (voir Figure 6, page 20).

Les mouvements internes des organes et des tumeurs sont dus principalement à trois phénomènes : le remplissage de cavités comme la vessie ou le rectum, les mouvements musculaires internes comme les pulsations cardiaques et enfin la respiration (Langen and Jones, 2001).

Le premier a fait l'objet de nombreuses études mais ne concerne pas les organes intra-thoraciques. Ten Haken (Ten Haken et al., 1991) a par exemple montré que les variations inter-sessions de la prostate étaient de l'ordre de 5 mm. Nuyttens (Nuyttens et al., 2002) montre que le déplacement inter-session du CTV dans le traitement du cancer du rectum peut aller jusqu'à 100 mm selon le remplissage de la vessie et du rectum.

Les mouvements liés aux pulsations cardiaques sont généralement considérés comme négligeables hors du cœur. Kondo (Kondo et al., 1992) montre par ciné-IRM qu'ils sont de l'ordre du millimètre. Notons tout de même qu'une équipe a mesuré un mouvement des tumeurs du poumon lié aux pulsations cardiaques dans 33% des patients de l'étude (7/21). Ce mouvement avait pour amplitude 1-4 mm dans la direction GD et, pour un patient, 1 à 2 mm dans les directions SI et AP (Seppenwoolde et al., 2002).

Le mouvement le plus important dans le thorax en terme d'amplitude est la respiration. Elle concerne évidemment les poumons et le diaphragme mais également le foie, les seins, les reins, le pancréas et, dans une moindre mesure, la prostate. Ces mouvements ont fait l'objet

d'un grand nombre d'études. Ces études sont difficiles à comparer car elles utilisent souvent des techniques d'imagerie différentes et les équipes ne précisent pas toujours la direction du mouvement observé. Enfin, la plupart des mouvements d'organes ou de tumeurs sont complexes et s'accompagnent souvent d'une variation en forme et en taille. Il est donc parfois délicat de les résumer à une valeur moyenne. Nous verrons en détail la quantification de ces mouvements dans la partie I.4.

I.3.3.5. Les erreurs de positionnement

Les traitements durent plusieurs semaines et le patient est installé dans sa *position de traitement* (PTT) quotidiennement. Cette mise en place est un point crucial en radiothérapie. Elle se fait à l'aide d'un référentiel marqué à la peau du patient et des lasers de positionnement de la salle. Divers moyens de contentions sont utilisés selon la localisation traitée pour rendre la PTT plus reproductible : mousse thermo-formée, appuie-tête, masque, support-bras, support-jambes... Des incertitudes persistent cependant. D'abord, le choix du référentiel ne permet pas toujours un repérage pour les 6 degrés de liberté. De plus, il peut y avoir un mouvement résiduel du patient dans sa contention sur laquelle est parfois marqué le référentiel.

D'autres phénomènes interviennent, comme le souligne Hendrickson (Hendrickson, 1978) : perte ou prise de poids du patient, variation du volume de certains organes, comme par exemple les seins. Enfin, El-Gayed (El-Gayed et al., 1993) remarque pour 5 patients (prostate et pelvis) que si on s'affranchit de l'erreur aléatoire de positionnement, il existe une tendance temporelle d'évolution de l'erreur moyenne de positionnement (de 4 à 11 mm) au fil des jours. Cette évolution pourrait être due à une décontraction progressive du patient au cours de ses séances.

Dans la littérature, généralement, l'écart entre la position planifiée du patient (par exemple sur une DRR) et sa position réelle (par exemple sur une image portale) est relevé. La moyenne inter-sessions de la distribution de ces écarts reflète l'erreur systématique et son écart-type (ou sa variance) reflète l'erreur aléatoire.

Giraud estime à 0,69, 0,78 et -0,76 mm l'erreur systématique de positionnement de 21 patients (CBNPC) entre DRR et EPID selon respectivement les directions gauche-droite

(GD), antéro-postérieure (AP) et inféro-supérieure (SI) alors que l'erreur aléatoire pour ces mêmes directions étaient de 2,5, 1,8 et 2,4 mm (Giraud, 2000a).

Halperin (Halperin et al., 1999) propose d'utiliser une marge équivalente à deux fois l'erreur aléatoire. Il mesure, en utilisant deux contentions différentes, ces erreurs pour 16 patients (poumons). Pour un système de T-Bar (barre d'immobilisation), l'erreur aléatoire était de 3,7, 5,1 et 5,1 mm et pour une mousse thermo-formée elles étaient de 5,3, 3,6 et 5,4 mm respectivement dans les directions GD, AP et SI.

Dans une étude par EPID pour 20 patients (poumons), Ekberg (Ekberg et al., 1998) trouve une erreur de positionnement systématique de 2,0 et 3,0 mm et une erreur aléatoire de 3,2 et 2,6 mm respectivement dans le plan transverse et dans la direction SI.

Toujours pour le traitement du poumon, Bentel (Bentel et al., 1997) compare l'immobilisation entre 30 patients avec mousse thermo-formée et 30 patients sans contention. Les interventions du radiothérapeute en cas d'écart de positionnement, relevés sur films de contrôle hebdomadaires, étaient significativement plus fréquentes pour le groupe sans contention ($p = 0,038$).

Enfin McKenzie (McKenzie et al., 2003) démontre que, théoriquement, si une stratégie de correction est utilisée pour intervenir lorsqu'un écart supérieur à un seuil Γ est observé entre les images portales et les DRR, la composante systématique des erreurs de positionnement devient $\frac{\Gamma}{\sqrt{3}}$.

Pour conclure, Verhey (Verhey, 1995), estime que les moyens de contention modernes permettent d'obtenir d'un patient coopérant une reproductibilité dans le positionnement inférieure à 3 mm, quel que soit l'organe traité.

I.3.3.6. Du CTV au PTV : le choix délicat d'une marge

De nombreuses approches ont été adoptées pour créer le PTV à partir du CTV (Van Herk, 2004). Dans le rapport ICRU 62 (ICRU, 1999), il s'agit d'élargir le CTV par deux marges pour prendre en compte les erreurs exposées précédemment : erreurs dues aux mouvements d'organes (I.3.3.4) et erreurs dues au repositionnement du patient (I.3.3.5). Nous verrons que

beaucoup d'équipes ne composent pas leur PTV avec ces seules erreurs et qu'il n'existe pas de consensus sur la marge à utiliser.

Plusieurs questions divisent les auteurs. Comment choisir la marge interne à partir de la connaissance des mouvements de la cible ? Comment combiner cette marge avec les autres marges ? La marge interne doit-elle être individualisée ou collective ? Doit-elle être isotropique ou prendre en compte l'asymétrie du mouvement respiratoire généralement plus ample dans les directions SI et AP ? La section suivante (I.4) reviendra en détail sur la nature et l'importance des mouvements respiratoires.

Il faut trouver un compromis entre une méthodologie suffisamment précise pour prendre en compte le mouvement de la cible de façon réaliste et les réalités cliniques où trop de complexité n'est pas toujours applicable, ni même souhaitable.

Ces questions ont fait l'objet de plusieurs études et de propositions plus ou moins détaillées (Armstrong, 1998, Ekberg et al., 1998, McKenzie, 2000, McKenzie et al., 2003, McKenzie et al., 2000, Van Herk, 2004, van Herk et al., 2002, Bel et al., 1996, Giraud, 2000a, Antolak and Rosen, 1999, Henkelman and Mah, 1982, Korreman et al., 2002, Muren et al., 2003, Remeijer et al., 2002, Shih et al., 2004, Stroom et al., 1999, van Sornsens de Koste et al., 2003). Le Tableau 2, page 37 reprend en les expliquant brièvement, les formules proposées dans la littérature pour calculer cette marge. Des exemples de valeurs chiffrées de marges pour le traitement du poumon, du sein et d'autres organes sont répertoriés dans le Tableau 3, le Tableau 4 et le Tableau 5 respectivement (pages 38, 39, et 40).

Deux approches sont distinguées. Elles dépendent de l'hypothèse faite sur la distribution de la probabilité de présence d'un organe sur son trajet au cours de la respiration qui peut être considérée comme normale (gaussienne) ou non.

Dans le premier cas, les lois statistiques autorisent à utiliser l'écart type de cette distribution ou en d'autres termes, l'écart type de l'éloignement d'un organe à sa position moyenne, pour construire la marge interne et la combiner ensuite de façon quadratique aux autres sources d'erreur. C'est ce qui est fait dans la majorité des cas. Une fois l'écart type

évalué, la marge en est déduite en le multipliant par un facteur plus ou moins grand selon la sécurité que l'on veut obtenir.

Pourtant, comme le note McKenzie (McKenzie, 2000), la probabilité de présence d'un organe au cours de la respiration est loin d'avoir une distribution gaussienne. En s'appuyant sur le modèle de Lujan (Lujan et al., 2003), qui modélise la position z d'un organe au cours du temps t par une loi du type $z = \sin^6(t)$, il montre que la distribution de la probabilité de présence d'un organe présente deux maximums correspondant aux pics d'inspiration et d'expiration (voir Tableau 6, page 41).

En d'autres termes, un organe soumis à un mouvement respiratoire passe la majeure partie de son temps autour de ses positions extrêmes : plateau d'expiration et pic d'inspiration. En convoluant cette distribution avec une fonction « *step* » représentant la dose délivrée au bord d'un faisceau sans pénombre, il montre que l'approche quadratique n'est pas satisfaisante et pourrait mener à un sous dosage du CTV.

Il propose donc d'utiliser l'amplitude totale du mouvement respiratoire (et non son écart type) et de l'ajouter de façon linéaire (et non quadratique) à la marge CTV-PTV.

Dans un ouvrage édité par le *British Institute of Radiology* auquel il participe avec d'autres auteurs, ce même McKenzie propose une méthode particulièrement détaillée pour déterminer la marge CTV-PTV, en prenant en compte toutes les sources d'erreurs (McKenzie et al., 2003). Il y reprend cette notion d'addition linéaire de la respiration (facteur b).

Si la remarque de McKenzie est pertinente, il faut cependant lui opposer que le modèle de Lujan qu'il utilise n'intègre pas les variations qui apparaissent dans une respiration humaine, notamment sur l'amplitude des pics d'inspiration. De plus, les durées des phases d'inspiration et d'expiration sont considérées comme égales, alors que l'inspiration humaine ne représente qu'un tiers de la durée du cycle respiratoire. Le Tableau 6, page 41 illustre les différences entre une distribution gaussienne et le modèle de Lujan d'une part et une respiration réelle de patient d'autre part. Le modèle de Lujan exagère le fait que l'organe ait une position privilégiée en fin d'expiration. La distribution réelle se situe probablement entre une gaussienne et ce modèle.

Une équipe a d'ailleurs démontré par des mesures sur des patients que la distribution des positions du diaphragme d'un seul patient n'est effectivement pas normale (gaussienne). En revanche, en l'absence de toute mesure individualisée, cette distribution pour une population donnée peut être considérée comme normale (George et al., 2005).

Pour conclure, il semble plus raisonnable de combiner la marge interne de façon linéaire aux autres marges. La combiner de façon quadratique signifierait implicitement que la position la plus fréquente d'un organe est sa position moyenne, ce qui est, comme le montre McKenzie, l'inverse de la réalité. La marge interne utilisée à l'Institut Curie est ajoutée de façon linéaire.

I.4. Les mouvements respiratoires

I.4.1. Nature et forme du mouvement respiratoire

Le mouvement respiratoire repose sur une contraction du diaphragme et des muscles intercostaux externes. En se contractant, le diaphragme tire les poumons vers le bas et augmente le volume de la cage thoracique ; les poumons se remplissent d'air et leur volume augmente. La plèvre permet ce changement de volume grâce à ses deux membranes qui glissent l'une par rapport à l'autre. C'est l'inspiration. L'expiration naturelle se fait de façon passive en relâchant les muscles mis en jeu. L'air ressort alors des poumons après avoir rempli son rôle d'oxygénation du sang par échange gazeux (Mead and Loring, 1982, De Troyer and Estenne, 1984, Kenyon et al., 1997, Shirato et al., 2004b).

Il faut également noter qu'il y a une hystérésis dans la relation entre la pression et le volume pulmonaires : pour une même pression, le volume pulmonaire n'est pas le même en expiration qu'en inspiration (Tiddens et al., 1999). Ceci est lié à la différence de nature du gaz durant les deux phases respiratoires (voir II.2.2.2). Cette hystérésis est validée par des études qui ont observé les mouvements des tumeurs. Généralement le trajet parcouru à l'*aller* est différent du chemin *retour* (Low et al., 2005).

La respiration a fait l'objet de plusieurs tentatives de modélisation dans la littérature. Certaines équipes ont par exemple réalisé une modélisation tridimensionnelle de la déformation du volume pulmonaire (Reyes Aguirre, 2005, Sarrut et al., 2005). Cependant, aucun de ces modèles mathématiques complexes n'est encore réellement opérant pour prévoir les mouvements tumoraux. Ils ne sont pas généralisables à tous les patients, puisque comme nous le verrons, le déplacement d'une tumeur pulmonaire ne dépend pas uniquement de sa position dans les poumons et peut changer d'un patient à l'autre (van Sornsen de Koste et al., 2003).

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la forme de la variation du volume pulmonaire ou d'un point du thorax (externe ou interne) au cours du cycle respiratoire. Des équations simples à une dimension (1D) sont généralement utilisées dans la littérature, comme nous l'avons évoqué. Le modèle de Lujan (Lujan et al., 2003) en $y = \sin^n(x)$ a été largement utilisé avec $n = 1$ pour Rietzel *et al.* (Rietzel et al., 2005b) – c'est à dire une simple sinusoïde – ou encore, $n = 2$, 4, ou 6 pour Lujan *et al.*, pour prendre en compte le fait que l'expiration soit plus longue que l'inspiration (Lujan et al., 2003).

I.4.2. Importance des mouvements respiratoires

I.4.2.1. Difficultés de mesure d'un mouvement interne

De nombreuses études ont quantifié les mouvements d'organes induits par la respiration et deux articles en proposent une synthèse assez exhaustive (Giraud et al., 2003, Langen and Jones, 2001). Nous reprenons et complétons ici ces références.

La mesure d'un mouvement d'organe est souvent délicate et beaucoup d'approches ont été utilisées. En effet, le mouvement est souvent complexe : il est généralement tridimensionnel et peut être composé de translations et de rotations. Il est souvent accompagné d'un changement de forme et de taille de l'objet étudié (tumeur, organe). Enfin, les trajets aller et retour d'une tumeur peuvent être différent (hystérésis) (Low et al., 2005).

Les techniques d'imageries utilisées ne sont pas toujours adaptées : elles sont parfois dynamiques (fluoroscopie, 4D-CT, ciné-IRM, échographie, ciné-EPID) mais parfois statiques

(SPECT, PET, IRM, CT, EPID). Dans ce dernier cas, il faut procéder à plusieurs acquisitions à différentes phases respiratoires. Il est alors nécessaire de choisir un point de référence fixe, comme par exemple une structure osseuse, pour mesurer les déplacements des autres structures. De plus, il faut également prêter attention à *l'intégrité du point mobile observé* : sur une coupe axiale, les déplacements apparents d'un point peuvent être dus aux mouvements longitudinaux de la structure. Il est alors tentant d'utiliser le barycentre comme indicateur de la position d'une structure, mais il faut garder à l'esprit que sa position est très dépendante de la délinéation. Une dernière possibilité est de définir la position et donc les mouvements d'un organe ou d'une tumeur par ses 6 limites : antérieure, postérieure, supérieure, inférieure, droite et gauche.

I.4.2.2. Mouvement du diaphragme

L'histoire de l'étude des mouvements respiratoires du poumon commence très tôt. En 1954, Wade (Wade, 1954) mesure pour 10 patients en utilisant la fluoroscopie, les déplacements du diaphragme. Le déplacement moyen s'élève à 17 mm en respiration libre (RL) et 99 mm en respiration profonde – en regard des connaissances actuelles, cette valeur semble aujourd'hui exagérée. Le diaphragme est l'origine même du mouvement et semble donc, intuitivement, le point de plus grande amplitude. Il est assez aisé de le repérer sur les images habituelles et la détection de son sommet supérieur peut se faire automatiquement. Ainsi, de nombreuses équipes ont étudié le mouvement du diaphragme (Wade, 1954, Wagman et al., 2003, Weiss et al., 1972, Hanley et al., 1999, Giraud et al., 2001a, Ford et al., 2002, Korin et al., 1992, Davies et al., 1994, Balter et al., 1998).

Le Tableau 7, page 42, résume les valeurs qu'elles ont obtenues, en précisant le nombre de patients impliqués, la technique d'imagerie utilisée, la direction du mouvement observée et un bref commentaire rappelle la nature exacte de la valeur indiquée.

Il apparaît que la majorité des équipes étudient le mouvement dans la direction SI et que celui-ci est de l'ordre de 10 à 35 mm en RL et environ trois fois plus en respiration profonde. Une étude a mesuré un mouvement plus ample dans la direction AP que dans la direction SI mais le nombre de patients impliqués était limité (Wagman et al., 2003).

I.4.2.3. Mouvement des lobes pulmonaires

Généralement, les études publiées concernent plutôt les mouvements du diaphragme, plus facilement observables (voir I.4.2.2) ou des tumeurs elles-mêmes (voir I.4.2.4). Quelques

équipes ont cependant mesuré les mouvements des différentes parties des poumons. Par exemple, dans sa thèse de sciences, Giraud montre que les lobes inférieurs, proches du diaphragme, sont plus mobiles que les lobes supérieurs et moyens (Giraud, 2000a).

Il faut noter que des valeurs maximales de 28 mm (moyenne 8 mm) ont été mesurées même pour les lobes supérieurs dans la direction SI. Les lobes moyens pourraient se déplacer dans la même direction jusqu'à 15 mm (moyenne 7 mm) (Murphy et al., 2002) et les lobes inférieurs jusqu'à 22 mm (moyenne 10 mm) (Ross et al., 1990). Généralement les déplacements latéraux sont considérés comme limités.

Giraud *et al.* rappellent que la carène bouge peu. Elle se déplace en moyenne de 3 et 5 mm dans le sens latéral et SI, respectivement (Giraud et al., 2003). Les sommets bougent encore moins (2 mm dans toutes les directions). Le Tableau 8, page 43 présente ces résultats de la littérature.

De nombreuses équipes ont évalué les mouvements de tumeurs pulmonaires, complétant d'une certaine façon ces données.

I.4.2.4. Mouvement des tumeurs pulmonaires

Comme le notent plusieurs équipes, il n'y a pas forcément de corrélation significative entre l'amplitude de mouvement de la tumeur et sa localisation dans les poumons (van Sornsen de Koste et al., 2003, Stevens et al., 2001), son volume ou les fonctions pulmonaires (Onimaru et al., 2005). Cependant, il est généralement admis que les tumeurs situées dans les lobes pulmonaires inférieurs, proches du diaphragme, sont plus mobiles que celle situées dans les lobes supérieurs et moyens.

Le mouvement est généralement mesuré dans les trois directions de l'espace. Le mouvement dans la direction cranio-caudale (SI) est observé comme le plus important, puis vient le mouvement antéro-postérieur (AP) et enfin, plus limité, le mouvement latéral (GD).

Ainsi, une équipe hollandaise (van Sornsen de Koste et al., 2003, Lagerwaard et al., 2001) mesure en utilisant des scanners *lents* (slow CT) les mouvements tumoraux pour 29 patients présentant un CBNPC. Les amplitudes de mouvement dans la direction GD pour les lobes supérieurs (14 patients) et inférieurs (15 patients) étaient respectivement de 2,8 et 4,5 mm.

Dans la direction AP, ces valeurs étaient de 5,8 et 6,2 mm et dans la direction SI, de 5,8 et 8,0 mm.

Ces données, ainsi que les autres données de la littérature concernant les mouvements de tumeurs pulmonaires, sont récapitulées dans le Tableau 9, page 44.

De nombreuses autres équipes ont évalué les mouvements des tumeurs et leur conséquences pour le poumon ou le foie (Goitein, 2004, Hoisak et al., 2004, Gagne and Robinson, 2004, Forster et al., 2003, Chen et al., 2001, Hugo et al., 2003, Leter et al., 2005, Mageras et al., 2004, Seppenwoolde et al., 2002, Shirato et al., 2004b, Gierga et al., 2004, Tsunashima et al., 2004, Stevens et al., 2001, Sixel et al., 2003). Au vu de ces nombreuses études, un consensus peut être dégagé : les tumeurs pulmonaires et hépatiques bougent de façon privilégiée dans la direction SI. Les mouvements les plus importants sont généralement observés pour les tumeurs situées au voisinage du diaphragme mais sans qu'une règle générale puisse être établie. En effet, de grandes amplitudes ont été observées – rarement il est vrai – pour des tumeurs situées dans le lobe supérieur et de faibles amplitudes dans le lobe inférieur (Hoisak et al., 2004, van Sornsens de Koste et al., 2003). Il n'est donc pas possible de connaître a priori l'amplitude du mouvement. Celle-ci est généralement de l'ordre du centimètre et est rarement supérieure à 2,5 cm en RL.

I.4.2.5. Mouvements du sein

Il est généralement admis, que le sein bouge peu sous l'effet de la respiration et que les principales incertitudes géométriques sont dues aux erreurs de positionnement. Peu d'études ont évalué le mouvement respiratoire du sein. Korreman *et al.*, par exemple, estiment que ce mouvement est trop faible (5-10 mm) pour utiliser une gestion de la respiration sachant que la radiothérapie du sein nécessite moins de précision que celle du poumon (Korreman et al., 2002). Dobbs *et al.* évaluent ce mouvement dans les directions GD, AP et SI à 0, 3 et 3 mm respectivement (McKenzie et al., 2003). Cependant, peu d'équipes se sont penchées sur les conséquences du mouvement du sein, mis à part Costa dans son évaluation du système d'acquisition surfacique VisionRT™ (Costa, 2005).

Nous verrons que la gestion des mouvements respiratoires et notamment le traitement du sein en blocage en inspiration profonde (BIP), permet en augmentant le volume pulmonaire et

en écartant le cœur du sein de réduire la toxicité du traitement (Remouchamps et al., 2003c, Lu et al., 2000, Sixel et al., 2001, Frazier et al., 2004).

I.4.2.6. Mouvements d'autres organes

Dans la littérature, on trouve un grand nombre d'études ayant mesuré le mouvement respiratoire d'autres organes que les poumons et les seins. Nous avons essayé de récapituler ces études dans le Tableau 10, page 45. Il faut en particulier noter que le foie, proche du diaphragme, peut présenter une très grande amplitude de mouvement : jusqu'à 40 mm en RL et 80 mm en respiration profonde (Suramo et al., 1984). Les reins et le pancréas peuvent également beaucoup bouger : jusqu'à 80 mm environ en respiration profonde (Moerland et al., 1994, Suramo et al., 1984). La prostate, plus influencée par le remplissage de la vessie et du rectum bouge également légèrement avec la respiration selon certains auteurs : 3 mm en moyenne et 11 mm au maximum (Malone et al., 2000).

I.4.3. Intérêts de réduire la marge interne

L'amélioration du traitement du cancer du poumon pourrait être obtenue en diminuant les différentes marges de sécurité afin d'augmenter la dose à la cible. Or, parmi les différentes sources d'incertitudes géométriques en radiothérapie du poumon, la respiration est la plus importante. C'est donc le phénomène qui nécessite l'addition de la plus grande marge, lors de la création du PTV à partir du GTV selon les recommandations du rapport 62 de l'ICRU (ICRU, 1999). En effet, comme nous l'avons vu précédemment (section I.3.3, page 22), à partir d'un GTV dessiné en se limitant à ce que le radiothérapeute *voit*, les trois différentes marges peuvent classiquement se chiffrer ainsi pour un traitement du cancer du poumon :

- **Marge GTV-CTV : 5-8 mm** pour prendre en compte les extensions microscopiques. Giraud *et al.* proposent 8 mm pour les adénocarcinomes, 6 mm pour les cancers épidermoïdes et 5 mm pour les autres histologies (Giraud, 2000a).
- **Marge interne CTV-ITV : 5-48 mm** pour prendre en compte les mouvements respiratoires (voir Tableau 3, page 38). Comme nous l'avons vu, beaucoup d'équipes ne séparent pas la marge interne de la marge de positionnement. Cependant, une partie de cette marge d'environ **10 mm** est due uniquement aux mouvements respiratoires – éventuellement plus pour les lobes pulmonaires inférieurs.

- **Marge de positionnement : 2-3 mm** pour prendre en compte les erreurs de positionnement. Cette valeur peut varier dans chaque centre selon la protocole de traitement.

En l'absence d'imagerie fonctionnelle à haute résolution spatiale, il est difficile de diminuer la marge GTV-CTV. De même, la marge de positionnement ne peut pas être réduite sans système de contention complexe (cadre stéréotaxique, bodyframe, etc...). Nous allons voir dans une seconde partie les différentes stratégies utilisées pour diminuer la marge interne.

Etape du traitement	Erreur systématique	Erreur aléatoire
Définition du référentiel	Lasers Marquage (tatouage) Choix de la PTT	
Scanner	Lasers PTT (alignement, tatouage) Pose de marqueurs radio-opaques (cerclage du sein, billes de plomb...) Mouvement du patient Mouvements internes des organes (respiration, remplissage de la vessie). Images et transfert d'images.	
Planimétrie	Contours des organes et de la cible (erreurs intra et inter observateur) Addition automatique des marges Reconstruction 3D des volumes (axe z) Reconstruction des DRR Calcul de la dose (précision de l'algorithme, prise en compte de la pénombre, des hétérogénéités...) Calcul des HDV	
Simulation	Lasers PTT (alignement, tatouage) Mouvements du patient Mouvements internes des organes (respiration, remplissage de la vessie)	
Séances de traitement	Lasers Réglages de l'accélérateur (mécanique, dosimétrique...)	PTT (alignement, tatouage) Mouvements du patient Mouvements internes des organes (respiration, remplissage de la vessie)

Tableau 1 : Sources d'erreur d'un traitement en radiothérapie conformationnelle

Références	Formule (Q, L ou NE) ⁵	Commentaires
McKenzie (McKenzie et al., 2003)	$CTV-PTV = 2,5 \Sigma + a + b + \beta(\sigma-\sigma_p)$ <p>(L)</p>	Σ reflète l'ensemble des erreurs systématiques mesurées sur une population donnée. Ce facteur comprend 4 termes : les erreurs de délinéation, les mouvements d'organes (sauf respiration), les erreurs induites par toute la chaîne de transfert (CT, TPS, Linac) et l'erreur systématique de positionnement pour un traitement donné. Le facteur 2,5 permet de créer un ellipsoïde couvrant la totalité du CTV dans 90% des cas. a reflète l'erreur de prise en charge de la pénombre par le TPS. a peut être négatif. b est l'amplitude totale du mouvement respiratoire de la cible. $\beta(\sigma-\sigma_p)$ reflète l'ensemble des erreurs aléatoires : positionnement, mouvements d'organes (sauf respiration). $\beta\sigma_p$ est la distance entre le bord du champ et le PTV et β dépend du nombre et de la configuration des faisceaux.
Antolak (Antolak and Rosen, 1999)	$CTV-PTV = 1,65 \sigma$ <p>(Q)</p>	L'erreur systématique est supposée nulle (contrôle qualité). Seule l'erreur aléatoire σ est considérée. Trois résultats sont établis avec une probabilité de couverture de 95% du CTV : 3D : Marge pour que le CTV soit entièrement dans le PTV : $2,8 \sigma$ 2D : marge pour qu'une projection 2D du CTV soit entièrement dans la même projection du PTV : $2,45 \sigma$ 1D : marge pour qu'un point à la surface du CTV soit dans le PTV $1,65 \sigma$ (valeur recommandée)
Stroom (Stroom et al., 1999)	$CTV-PTV = 2 \Sigma + 0,7 \sigma$ <p>(Q)</p>	Σ et σ sont les écart types des erreurs systématiques et aléatoires d'une population donnée. Calcul pour que 99% du CTV reçoivent au moins 95% de la dose prescrite. Le calcul prend en compte translations et rotations du CTV
Bel (Bel et al., 1996)	$GTV-PTV = 0,7 \sigma$ <p>(Q)</p>	Erreur systématique supposée nulle. Estimation pour que l'isodose 95% contiennent le CTV, après dégradation de la distribution de dose par des mouvements de translations du CTV. Si la rotation est prise en compte la marge nécessaire augmente significativement.
Van Herk (van Herk et al., 2002)	$GTV-PTV = 2,5 \Sigma + 0,7 \sigma - 3mm$ <p>(Q)</p>	Σ et σ sont les écart types des erreurs systématiques (préparation du traitement) et aléatoires (exécution du traitement) respectivement. Cette formule permet de donner 98% de la dose uniforme équivalente prescrite (EUD) à 90% des patients (prostate).
Vedam (Vedam et al., 2001)	$CTV-PTV = 1.65 \sqrt{\sigma_{IM}^2 + \sigma_{SU}^2}$ <p>(Q)</p>	La marge est ici définie comme la somme quadratique des écarts-types des erreurs dues aux mouvements d'organes et au repositionnement du patient.

Tableau 2 : Principales formules générales de la littérature pour créer le PTV

⁵ Prise en compte de la respiration : Q = quadratique ; L = linéaire ; NE = non explicité

Références	Marges (Q, L ou NE) ⁶	Commentaires	Directions et conditions ⁷	Valeur chiffrée ⁸ (mm)
McKenzie (McKenzie et al., 2003)	CTV-PTV (L)	Voir Tableau 2	AP GD SI	15,4 15,4 19,1
Rosenzweig (Rosenzweig et al., 2000)	CTV-PTV (NE)	Pas de réduction de marge en BVR	RL BVR	10-15 10-15
García (García et al., 2002b)	CTV-PTV (NE)	Une marge supplémentaire de 7 mm est ajoutée entre le PTV et les bords du champ pour prendre en compte la pénombre	RL BVR	5 5
Wilson (Wilson et al., 2003)	CTV-PTV (NE)	-	ABC	5
Barnes (Barnes et al., 2001)	CTV-PTV (L)	Une marge supplémentaire mesurée en RL et en BVR (évaluée en fluoroscopie) est ajoutée pour la direction SI uniquement. L'erreur de positionnement est de 5 mm.	RL et BVR : AP GD SI	10 10 10+suppl.
Hanley (Hanley et al., 1999)	CTV-PTV (Q)	La marge utilisée est la somme quadratique de la marge interne MI et de la marge de positionnement MP. La marge interne est mesurée dans les 3 directions pour 3 patients sur scanner en RL et en BIP. Une marge interne uniforme (10 mm) est utilisée pour deux patients. La marge de positionnement est égale à 1,5 SD des erreurs observées (7,5 mm). Marge supplémentaire pour la pénombre 5 mm	RL : AP GD SI	12,5 12,5 12,5
Yorke (Yorke et al., 2002)	GTV-PTV (NE)	-	RL et BVR	10
Graham (Graham et al., 1999)	GTV-PTV (NE)	-	RL	7-10
Giraud (Giraud, 2000a)	CTV-PTV (Q)	La marge GTV-CTV est comprise entre 5 et 8 mm selon la pathologie à laquelle il faut rajouter la marge CTV-PTV théorique présentée ici. Le calcul statistique utilise le Khi2 avec un degré de confiance de 75% et est basé sur des observations cliniques d'incertitudes.	Lobe sup. Lobe moy. Lobe inf.	16 20 48

Tableau 3 : Marges utilisées dans la littérature pour créer le PTV dans le poumon

⁶ Prise en compte de la respiration : Q = quadratique ; L = linéaire ; NE = non explicité

⁷ Sauf indication contraire la marge est isotropique. AP = antéro-postérieur, GD = gauche-droite, SI = Supérieur-inférieur. RL Respiration libre, RPM Real-Time Position Management, ABC = Active Breathing Control, BVR = Blocage Volontaire de la Respiration en inspiration profonde. CMI Chaîne Mammaire Interne

⁸ Attention, ces valeurs peuvent contenir une composante reflétant les caractéristiques propres à un centre ou à une pratique. Elles sont données ici à titre d'exemple.

Références	Marges (Q, L ou NE) ⁹	Commentaires	Directions et conditions ¹⁰	Valeur chiffrée ¹¹ (mm)
McKenzie (McKenzie et al., 2003)	CTV-PTV (L)	Voir Tableau 2	AP GD SI	20,6 16,6 23,8
Remouchamps (Remouchamps et al., 2003c)	CTV-PTV (NE)	Etude sur l'irradiation des ganglions lymphatiques de la Chaîne Mammaire Interne	CMI (RL) CMI (ABC)	10 7
Pedersen (Pedersen et al., 2004)	CTV-limites de champ (L)	Blocage de la respiration en inspiration profonde (BVRIP) et en expiration (BVRE) Les marges internes sont calculées sur TDM sur une population témoin. L'article ne précise pas ces marges internes mais indique qu'elles sont augmentées en BVRIP	RL : AP/GD SI BVRE : AP/GD SI BVRIP : AP/GD SI	10 20 10 20 11,6 23,2
Pitkanen (Pitkanen et al., 2001)	CTV-PTV (NE)	Le PTV n'est pas n'est pas fait par expansion automatique du CTV mais manuellement.	Sein	manuel
Hurkmans (Hurkmans et al., 2001)	CTV-PTV (NE)	Le CTV est défini à 5 mm sous la peau. L'expansion dans la direction antérieure est limitée par les contours externes.	Sein	7

Tableau 4 : Marges utilisées dans la littérature pour créer le PTV dans le sein

⁹ Prise en compte de la respiration : Q = quadratique ; L = linéaire ; NE = non explicité

¹⁰ Sauf indication contraire la marge est isotropique. AP = antéro-postérieur, GD = gauche-droite, SI = Supérieur-inférieur. RL Respiration libre, RPM Real-Time Position Management, ABC = Active Breathing Control, BVR = Blocage Volontaire de la Respiration en inspiration profonde. CMI Chaîne Mammaire Interne

¹¹ Attention, ces valeurs peuvent contenir une composante reflétant les caractéristiques propres à un centre ou à une pratique. Elles sont données ici à titre d'exemple.

Références	Marges (<i>Q</i> , <i>L</i> ou <i>NE</i>) ¹²	Commentaires	Organes et conditions ¹³	Valeur chiffrée ¹⁴ (mm)
Wagman (Wagman et al., 2003)	GTV-PTV (NE)	Une marge supplémentaire de 6 mm est ajoutée entre le PTV et les bords du champ pour prendre en compte la pénombre.	Foie (RL) Foie (RPM)	20 10
Ten Haken (Ten Haken et al., 1997)	CTV-PTV (NE)	Pas de marge mais une augmentation de la dose en gardant la même probabilité de complications (NTCP)	Foie	0
Van Herk (van Herk et al., 2002)	GTV-PTV (Q)	Voir Tableau 2	Prostate	10
Tinger (Tinger et al., 1998)	CTV-PTV = 2 σ (Q)	Marge pour couvrir le CTV dans 95% des cas. σ est la somme quadratique des écarts types des erreurs de positionnement et de mouvements d'organe	Prostate	7-10

Tableau 5 : Marges utilisées dans la littérature pour créer le PTV dans le foie et la prostate

¹² Prise en compte de la respiration : *Q* = quadratique ; *L* = linéaire ; *NE* = non explicité

¹³ RL Respiration libre, RPM Real-Time Position Management

¹⁴ Attention, ces valeurs peuvent contenir une composante reflétant les caractéristiques propres à un centre ou à une pratique. Elles sont données ici à titre d'exemple.

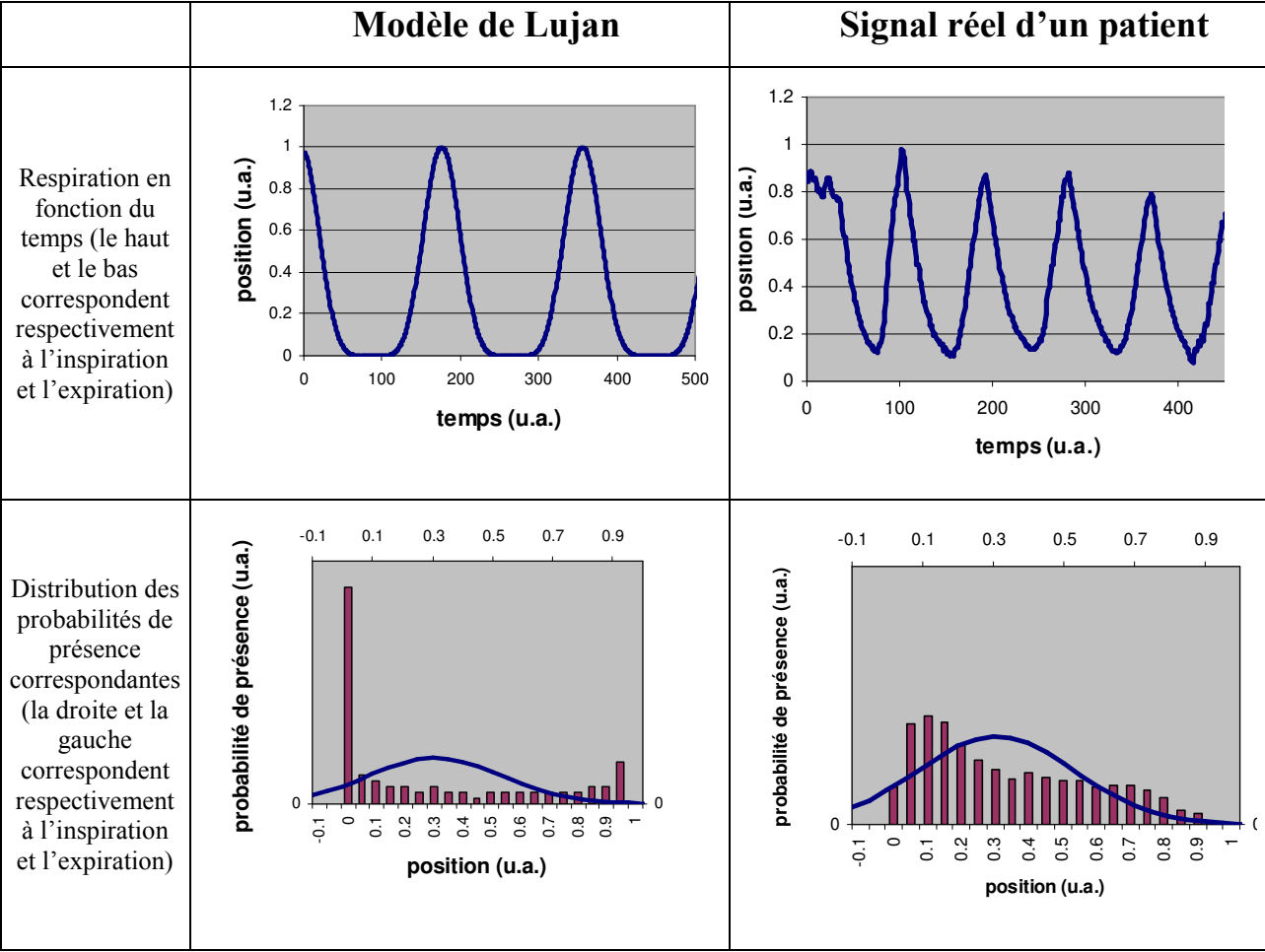


Tableau 6 : Mouvement normalisé d'un organe en fonction du temps (haut) et probabilités de présence correspondante (bas) pour le modèle de Lujan (Lujan et al., 2003) (gauche) et pour la respiration réelle d'un patient mesuré par le système RPM (droite). Une courbe gaussienne de même moyenne et de même écart type est également représentée.

Références	Technique ¹⁵	n	Respiration libre				Respiration profonde				Direction ¹⁶	Commentaires ¹⁷
			Moy.	SD	Min	Max	Moy.	SD	Min	Max		
Wade(Wade, 1954)	Fluo.	10	16	2			99	22		103	NP	Mouvement du diaphragme
Weiss(Weiss et al., 1972)	Fluo.	30	13	5							NP	-
Korin(Korin et al., 1992)	IRM	15	13				39				SI	-
Davies(Davies et al., 1994)	US	9	12	7	7	28	43	10	25	56	SI	Utilisation d'une matrice linéaire de céramiques ultrasonores pour obtenir le déplacement moyen du diaphragme au cours d'au moins 4 cycles respiratoires (4 images/s)
Balter(Balter et al., 1998)	Fluo.	12	9,1	2,4							SI	-
Hanley(Hanley et al., 1999)	Fluo.	5	26,4		18,8	38,2					SI	Extraction automatique de la limite du diaphragme sur image fluoroscopiques (0,5-1 images/s)
Giraud(Giraud et al., 2001a)	CT	20					34,25	20,4	3,1	95	SI	Différence entre la position du diaphragme sur CT en FE et BIP
Ford(Ford et al., 2002)	Fluo.	8	20,3	5,8	13,5	30,8					SI	La longueur de la zone contenant le sommet sup. du diaphragme 90% du temps est déterminée automatiquement sur les données fluoroscopiques.
Wagman(Wagman et al., 2003)	CT	2	5,6 34,2 21,3	6,1 17,29 12,5							GD AP SI	Le déplacement du barycentre du diaphragme gauche est mesuré entre deux phases respiratoires (FE et FI). Des valeurs plus faibles sont obtenues pour le diaphragme droit.

Tableau 7 : Mouvements (mm) du diaphragme dans la littérature

¹⁵ Fluo. = fluoroscopie. CT = tomodensitométrie. US = échographie (ultrasons).

¹⁶ SI = supérieur-inférieur, GD = gauche-droite, AP = antéro-postérieur, NP = direction non-précisée. BEV = Beam eye view

¹⁷ FE = fin d'expiration, FI = fin d'inspiration, BIP = Blocage en Inspiration profonde

Références	Technique ¹⁸	Localisation ¹⁹	n	Respiration libre				Direction ²⁰	Commentaires ²¹
				Moy.	SD	Min	Max		
Ross(Ross et al., 1990)	Ultra Fast CT	Hile	6	9,2	6	0	16	Lat	
		Médiastin	3	8,7		4	13	Lat	
		LS	6	2,2		0	6	AP	
		LI	4	10,1		0	22	AP+lat	
Giraud (Giraud et al., 2001a)	CT	LS	20	-	-	-	17,6	Lat	Différence entre deux CT en FI et FE. Les valeurs BEV sont recalculées d'après les données publiées
				5,8	5	-	18,7	AP	
				8	4,5	-	28,2	SI	
				10	-	-	33,2	BEV AP	
				-	-	-	33,8	BEV lat	
Murphy (Murphy et al., 2002)	Fluo.	LM	4	6,75		2	15	SI	
Van de Steene (Van de Steene et al., 1998)	EPID	Carène	16	2,2			4	SI	
		LI		15,6			22	SI	
		LI		5			12,7	Lat	

Tableau 8 : Mouvements (mm) des lobes pulmonaires dans la littérature

¹⁸ Fluo. = fluoroscopie. CT = tomodensitométrie. US = échographie (ultrasons).

¹⁹ LS = lobe supérieur. LI = lobe inférieur. LM = lobe moyen

²⁰ SI = supérieur-inférieur, GD = gauche-droite, AP = antéro-postérieur, NP = direction non-précisée. BEV = Beam eye view

²¹ FE = fin d'expiration, FI = fin d'inspiration, BIP = Blocage en Inspiration profonde

Références	Technique ²²	n	Respiration libre				Respiration profonde				Direction ²³	Commentaires ²⁴
			Moy.	SD	Min	Max	Moy.	SD	Min	Max		
Ohara (Ohara et al., 1989)	Fluo.	7			1,5	3			3	7	NP	Peu de précisions sur la méthode de mesure des mouvements des tumeurs dans cette référence.
Ekberg (Ekberg et al., 1998)	Fluo.	20	2,4 2,4 3,9		0	12					GD AP SI	
Sixel (Sixel et al., 2003)	Fluo.	10			0 0 0	3,2 4,4 12,8					GD AP SI	Le mouvement 3D projeté sur les plans « vue de la source » (Beam eye view) avec bras à 0° et 90° est estimé à 13,2 et 13,5 mm respectivement (moyennes)
Van Sörnsen de Koste (van Sörnsen de Koste et al., 2003)	Multiplés CT	15 14	4,5 8,0 6,2 4,1 5,8 5,8	2,2 4,3 2,7 2,8 2,9 2,7							GD lobe inf. SI lobe inf. AP lobe inf. GD lobe sup. SI lobe sup. AP lobe sup.	Mesurés en utilisant de multiples scanners lents et en repérant le centre de masse (Lagerwaard et al., 2001) Pas de différence significative entre les deux groupes : lobes supérieurs et inférieurs.
Seppenwoolde (Seppenwoolde et al., 2002)	Fluo. + marqueurs implantés	20	12 2	2 1							SI AP + GD	Différences entre les tumeurs dans les lobes sup. et inf. pour la direction SI
Onimaru (Onimaru et al., 2005)	Fluo. + marqueurs implantés	39	1,8 3,0 8,5	1,4 2,3 8,5		5,6 9,8 32,0					GD AP SI	Suivi de marqueurs implantés dans la tumeur par fluoroscopie. Différences significatives entre les tumeurs dans les lobes sup. et inf. pour la direction SI

Tableau 9 : Mouvements (mm) des tumeurs bronchiques dans la littérature

²² Fluo. = fluoroscopie. CT = tomodensitométrie. US = échographie (ultrasons).

²³ SI = supérieur-inférieur, GD = gauche-droite, AP = antéro-postérieur, NP = direction non-précisée. BEV = Beam eye view

²⁴ FE = fin d'expiration, FI = fin d'inspiration, BIP = Blocage en Inspiration profonde

Tableau 10 : Mouvements (mm) des autres organes dans la littérature

Références	Technique ²⁵	n	Respiration libre				Respiration profonde				Organe et direction
			Moy.	SD	Min	Max	Moy.	SD	Min	Max	
(Weiss et al., 1972)	SPECT	25	8	2					12	75	Foie (NP)
(Harauz and Bronskill, 1979)	SPECT	51	14								Foie (NP)
(Suramo et al., 1984)	US	50	25		10	40	55		30	80	Foie (SI)
(Korin et al., 1992)	IRM	15	17				39				Foie (SI)
(Davies et al., 1994)	US	9	10	8	5	17	37	8	25	57	Foie (SI)
(Balter et al., 1998)	CT	9	17								Foie (BEV)
(Shimizu et al., 1999)	IRM	1	9 8 21								Foie (GD) Foie (AP) Foie (SI)
(Wagman et al., 2003)	Fluo.	2	1,9 6,4 12,1	1,5 3,6 5,6							Foie (GD) Foie (AP) Foie (SI)
(Malone et al., 2000)	Fluo.	15	3,3	1,8	1	11					Prostate (NP)
(Suramo et al., 1984)	US	100	19		10	40	40		20	70	Reins (NP)
(Schwartz et al., 1994)	IRM	27					17		4	43	Reins (NP)
(Moerland et al., 1994)	IRM	25			2	35			10	86	Reins (NP)
(Davies et al., 1994)	US	8	11	4	5	16					Reins (NP)
(Balter et al., 1998)	CT	18	18								Reins (NP)
(Ahmad et al., 1997)	Radio.	14					14	9		32	Reins (NP)
(Suramo et al., 1984)	US	50	20		10	30	43		20	80	Pancréas (NP)
(Bryan et al., 1984)	US	36	18		0	35					Pancréas (NP)

²⁵ Fluo. = fluoroscopie. CT = tomodensitométrie. US = échographie (ultrasons). Radio. = Radiologie conventionnelle.

Chapitre II Stratégies de réduction des mouvements respiratoires en radiothérapie

II.1. Introduction

Nous avons vu dans la première partie pourquoi il est important de prendre en compte les mouvements respiratoires des organes en radiothérapie. En particulier, pour le traitement du poumon, ces mouvements représentent la plus grande source d'incertitude géométrique. Nous avons également expliqué pourquoi, l'addition de larges marges de sécurité autour du volume cible macroscopique (GTV) n'est généralement pas satisfaisante. Elle conduit en effet à irradier de grands volumes dans les poumons, augmente la toxicité du traitement et ainsi, compromet l'escalade de dose qui pourrait améliorer le contrôle local et le taux de survie (voir notamment la section I.2.4).

Dès 1987, une équipe américaine remarque que le traitement en inspiration profonde permet d'épargner une partie des poumons et introduisent, timidement, la nécessité de développer une « *Radiotherapy Gated to Respiration* » (Willett et al., 1987) ou Radiothérapie Asservie à la Respiration. Le terme de « gating » sera par la suite employé de façon ambiguë pour désigner des pratiques très différentes. Le mot anglais « *Gate* » signifiant littéralement « portail » ou, en électronique, « porte logique », il n'est pas assez précis pour être utilisé sans précaution. Nous lui préférons les termes de « blocage de la respiration », de « radiothérapie synchronisée à la respiration » ou encore de « suivi » (ou « *tracking* » selon la terminologie anglosaxonne), que nous définirons dans cette section. Le terme générique pour une gestion technologique des mouvements respiratoires en français est *RAR* (Radiothérapie Asservie à la Respiration). Il faut noter cependant que le *tracking* est la seule technique qui rigoureusement correspond au concept d'asservissement du point de vue technique. Ce concept désigne en effet un système « bouclé », généralement motorisé, dont l'entrée est commandée par une grandeur dépendante de la sortie, comme par exemple la direction assistée d'une voiture. Il s'agit de délivrer une tension proportionnelle à la différence entre l'état courant et l'état

souhaité. Le lecteur trouvera sur la Figure 8, page 47 une description générale de ce qu'est un asservissement du point de vue d'un « automaticien ».

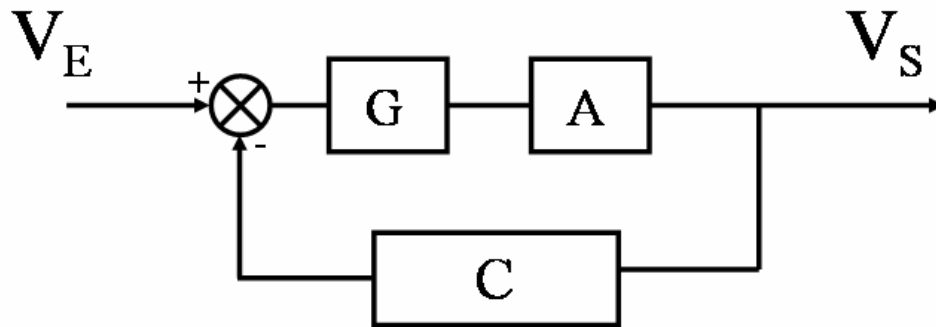


Figure 8 : Représentation conventionnelle d'un asservissement de position. Un capteur C mesure la tension de sortie V_s du système. La valeur mesurée est soustraite de la valeur désirée par l'utilisateur (V_e). Le résultat est amplifié par un gain G pour alimenter avec une tension $G(V_e - V_s)$ un moteur qui réalise une action A qui diminue l'écart ($V_e - V_s$). Lorsque l'état mesuré du moteur (V_s) devient égal à l'état désiré (V_e), le terme $G(V_e - V_s)$ s'annule et le système s'arrête.

Les premiers développements technologiques permettant de gérer les mouvements respiratoires sont japonais et datent de 1989. Il s'agissait d'un système d'*airbag* permettant de synchroniser l'irradiation, mais qui n'a pas eu de suite (Ohara et al., 1989).

C'est lorsque la radiothérapie se fait de plus en plus conformationnelle que les besoins de précisions géométriques se font de plus en plus pressants. Ainsi, à partir de la deuxième moitié des années quatre-vingt-dix, l'intérêt pour ces techniques va progressivement augmenter (Kalender et al., 1990, Kubo and Hill, 1996, Tada et al., 1998, Yan et al., 1998, Halperin et al., 1999, Hanley et al., 1999, Ramsey et al., 1999a, Ramsey et al., 1999b, Wong et al., 1999) pour devenir aujourd'hui le sujet d'une session à part entière dans les conférences internationales de radiothérapie et l'objet de nombreux articles généralistes sur l'état de l'art (Giraud et al., 2003, Goitein, 2004, Langen and Jones, 2001).

Nous verrons dans cette partie les trois grandes stratégies utilisées, à savoir les techniques de blocage respiratoire (actif ou volontaire), les techniques de synchronisation respiratoire et les techniques de tracking. Ces dernières seront rapidement évoquées car elles ne sont pas encore utilisées en routine clinique. Nous nous attarderons en revanche sur les deux autres. Après les avoir décrites, en insistant plus particulièrement sur les systèmes utilisés à l'Institut

Curie, nous passerons en revue les études se rapportant à ces techniques et décrivant les bénéfices attendus et avérés.

Nous introduirons également dans la section consacrée à la Radiothérapie Synchronisée (section II.3), le principe du scanner 4D (II.3.3). Nous verrons en effet comment il permet d'obtenir les données anatomiques nécessaires à un tel traitement.

La pratique que nous avons mise en œuvre à l'Institut Curie pour ces deux techniques sera décrite dans la section IV.1.

II.2. Blocage de la respiration

II.2.1. Introduction

La solution la plus évidente pour réduire les incertitudes liées aux mouvements induits par la respiration et pour augmenter la reproductibilité de la position de la cible est de demander au patient de ne pas respirer pendant le traitement.

La durée d'irradiation d'un faisceau en radiothérapie étant généralement de 15 à 30 secondes, la plupart des patients sont capables de réaliser une *apnée* de cette durée. La position de la cible étant liée au volume pulmonaire (Hoisak et al., 2004), il est nécessaire d'effectuer ce blocage toujours à la même phase respiratoire. Généralement, le blocage se fait en inspiration profonde (*Deep Inspiration Breath Hold*).

Certaines équipes ont expérimenté avec un certain succès un blocage de la respiration en inspiration sans contrôle. C'est à dire sans utiliser un appareillage externe permettant de quantifier le volume pulmonaire. Il est simplement demandé au patient de « gonfler ses poumons » et de « ne plus respirer », au cours de chaque étape du traitement : acquisition des données anatomiques (TDM), simulation, séances de traitement (Barnes et al., 2001).

Cependant, pour améliorer la reproductibilité de ces blocages, différents appareils de mesure ont été introduits. Il s'agit principalement de spiromètres dont la conception, bien

qu'inspirée de ceux utilisés par les pneumologues pour les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR), est généralement adaptée aux besoins de la radiothérapie.

Les premiers systèmes n'apparaissent curieusement qu'à la fin des années 1990 (Wong et al., 1999, Hanley et al., 1999). Il est en effet étonnant d'observer que ces méthodes sont postérieures aux techniques de synchronisation respiratoire, plus complexes, que nous verrons par la suite. Pour obtenir le blocage respiratoire à l'aide d'un spiromètre, deux approches voisines sont utilisées : le blocage volontaire et le blocage actif. Les sections suivantes présentent la théorie de la mesure de la respiration par les spiromètres, puis un exemple d'appareil commercialisé pour chacune des deux approches : le système spiroDyn'RX et le système ABC. Les bénéfices attendus et mesurés sont discutés ensuite.

II.2.2. Principe général des spiromètres en radiothérapie

II.2.2.1. Théorie

Un spiromètre mesure le débit d'un gaz grâce au principe du pneumotachomètre de Fleisch. Il repose sur la loi de Poiseuille selon laquelle en régime laminaire, dans un tube étroit, le débit est proportionnel à la différence de pression, par unité de longueur. Dans le cas d'un gaz de viscosité dynamique η s'écoulant de façon laminaire à débit q_v dans un tube de section cylindrique de rayon interne R , la différence de pression entre deux points séparés de la distance L s'écrit :

$$\Delta P = \frac{8\eta L}{\pi R^4} q_v$$

Equation II.1

La mesure de la différence de pression entre deux points du tube permet donc d'obtenir le débit et, en intégrant ce débit sur le temps, le volume de gaz qui s'est écoulé dans le tube. Toute la difficulté consiste à s'assurer que l'écoulement est bien laminaire. Il faut en général utiliser de nombreux tubes de faibles diamètres.

II.2.2.2. Spécificité de la mesure de la respiration

Lorsque le patient respire à travers un spiromètre, il y a une différence de température et de pression de vapeur d'eau entre l'air inspiré et l'air expiré. L'air inspiré est à température et pression de vapeur d'eau ambiantes, alors que l'air expiré est à environ 37°C et saturé en vapeur d'eau ; ce sont les conditions dites BTPS (Body Temperature and Pressure Saturated). Cette différence doit en principe être prise en compte comme le préconise l'European Respiratory Society (Quanjer et al., 1993) :

$$V_{BTPS} = V_{ATP} \times 310.2 \times \frac{P_B - P_{H2O}}{(273.2 + t) \cdot (P_B - 6.3)}$$

Equation II.2

Où V_{BTPS} et V_{ATP} sont les volumes aux conditions BTPS et ATP²⁶ respectivement. P_B et t sont la pression (kPa) et la température ambiante (°C) et P_{H2O} la pression ambiante de vapeur d'eau qui s'écrit de façon empirique :

$$P_{H2O} \text{ (kPa)} = 1,63 - 0,071.t + 0,0053.t^2$$

La correction est généralement plus complexe car elle dépend de l'appareillage : température du capteur chauffé par l'appareil, éloignement entre le capteur et la bouche. Les constructeurs ne dévoilent pas toujours la méthode qu'ils utilisent.

II.2.2.3. Spécificité de l'utilisation de spiromètre en radiothérapie

En radiothérapie, au cours du blocage respiratoire, le débit aérien est faible ou nul. Les spiromètres habituels sont généralement mal adaptés à ces débits et présentent dans ces conditions une dérive du signal (Lu et al., 2005, Zhang et al., 2003). Kalender *et al.* reportent par exemple une dérive résiduelle de leur système de 0,2 L (Kalender et al., 1990). Les constructeurs ont donc utilisé des capteurs permettant une mesure stable à faible débit (Zhang et al., 2003). Une correction dynamique des dérives du signal est également disponible sur le système de Dyn'R.

²⁶ ATP : température et pression ambiantes

II.2.3. Blocage volontaire de la respiration : le système spiroDyn'RX™

II.2.3.1. Présentation du système

Nous décrivons ci-après le système SpiroDyn'RX. L'utilisation clinique du système à l'Institut Curie est détaillée dans la section IV.1.2.

En collaboration avec le service de Physique Médicale de l'Institut Sainte Catherine d'Avignon (Garcia et al., 2002b), la société Dyn'R (Muret, France) a conçu le système de spiromètre SpiroDyn'RX (voir Figure 9, page 52) dédié à la radiothérapie. Il est composé :

- d'un **spiromètre** permettant la mesure de l'évolution du volume pulmonaire au cours du temps. La mesure de pression permettant d'obtenir le volume d'air y est réalisée par des capteurs de marque Sensor Technics (sensortechnics.com) modèle PCL-0005D1. La technologie exacte permettant d'obtenir la pression n'est pas communiquée par le constructeur.
- d'un **pince-nez** évitant la respiration nasale du patient.
- d'un **embout buccal avec filtre anti-bactérien**, à usage unique.
- de **lunettes vidéo** permettant un guidage visuel du patient. L'écran de contrôle du logiciel est affiché dans ces lunettes. Elles sont parfois remplacées par un écran plat fixé au plafond de la salle de traitement.
- d'un **logiciel** dédié incluant notamment une base de données des patients.
- d'une **seringue** de 3000 mL permettant de calibrer le spiromètre.

L'écran principal du logiciel est affiché dans les lunettes vidéo pour permettre un guidage visuel du patient. Ces lunettes peuvent être remplacées par un écran plat fixé sur un mur de la salle ou encore sur un bras articulé. Les instructions sont communiquées au moyen d'un interphone. Le patient est invité à *respirer librement* pendant au minimum trois cycles, puis à « *gonfler ses poumons* et à *maintenir bloquée sa respiration dans la bande verte* » (Figure 9, page 52).

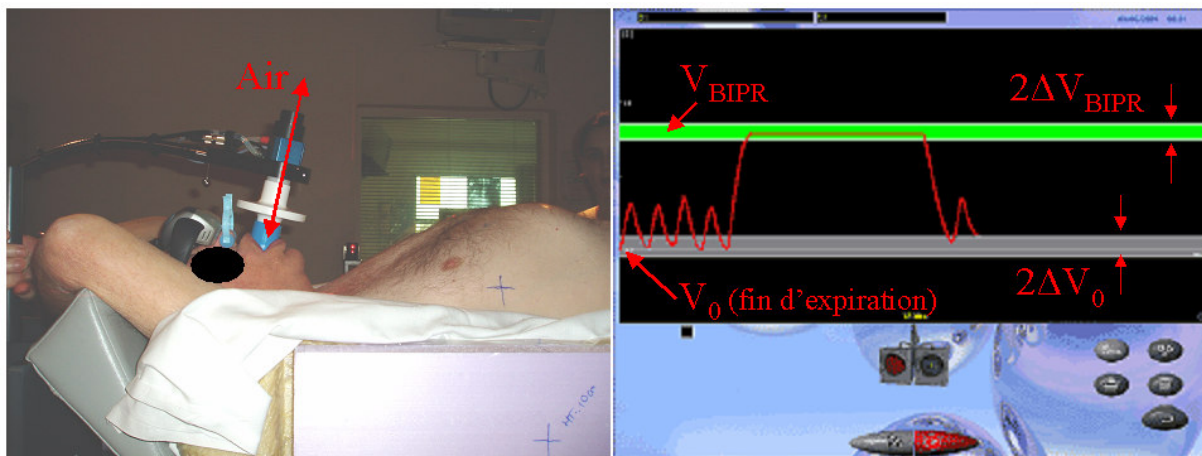


Figure 9 : Gauche : Le système spiroDyn'RX est composé d'un spiromètre, d'un pince-nez et d'une paire de lunettes vidéos permettant un guidage visuel du patient. Droite : Le patient visualise l'évolution de son volume pulmonaire au cours du temps (courbe rouge) et son niveau de blocage inspiratoire (zone verte) déterminé au cours d'une séance d'entraînement. Après trois cycles de respiration libre, il est demandé au patient d'atteindre ce niveau et d'y maintenir sa respiration bloquée (plateau de la courbe rouge). Durant cette période, l'irradiation est effectuée (traitement ou imageries)

Cette bande verte correspond au volume pulmonaire de blocage choisi en concertation avec le patient au cours d'une séance d'entraînement (voir page 155, section IV.1.2.1). Pendant l'apnée du patient dans cette « bande », l'irradiation est démarrée par l'opérateur (imageries ou traitement). Lorsque l'irradiation est terminée, il est demandé au patient de respirer normalement. Certains accélérateurs linéaires récents peuvent être synchronisés avec le spiromètre : l'irradiation est stoppée si le patient relâche son apnée prématurément. Si ce n'est pas le cas, l'arrêt se fait manuellement, ce qui nécessite une attention soutenue des manipulateurs. L'apnée peut durer une quinzaine de secondes pour un faisceau de traitement et jusqu'à 40 secondes pour un scanner en coupes fines. Nous verrons que les patients supportent très bien cette méthode.

II.2.3.2. Calibration du système

La calibration du spiromètre se fait en deux temps à l'aide de la seringue de 3000 mL (Figure 10, page 53) qui se connecte sur le spiromètre à la place de l'embout buccal. Dans un premier temps, la calibration est effectuée en délivrant au spiromètre trois inspirations et trois expirations de 3000 mL. L'appareil établit automatiquement des facteurs de calibration. Ensuite, une vérification de la calibration est effectuée en procédant exactement de la même manière. Elle permet de vérifier la valeur des coefficients de calibration établis. Cette vérification est obligatoire et quotidienne. Si une erreur supérieure à 3% est détectée en

inspiration ou en expiration, au cours de la vérification, le système invite l'utilisateur à renouveler la calibration.



Figure 10 : Calibration du spiromètre spiroDyn'RX à l'aide d'une seringue de 3000 mL

II.2.3.3. Origine de l'axe des volumes

Il faut noter que, comme tous les spiromètres, le système mesure l'évolution du volume d'air respiré au cours du temps, mais ne permet évidemment pas d'accéder au volume absolu des poumons. En début d'acquisition, l'origine des volumes ($V_0 = 0$ L) est fixée à la fin de la première expiration libre du patient (Capacité Résiduelle Fonctionnelle). Le volume pulmonaire est alors mesuré relativement à V_0 , supposé reproductible.

Après trois cycles en respiration libre (RL), si tous les volumes de fin d'expiration sont proches de V_0 (c'est à dire compris entre $V_0 - \Delta V_0$ et $V_0 + \Delta V_0$) le système affiche un message invitant l'opérateur à demander une apnée au patient (l'irradiation n'est pas autorisée en cas contraire, voir Figure 11, page 54). Ceci permet de vérifier que la ligne de base est stable ou en d'autres termes, qu'il n'y a pas de dérive du signal et que le patient inspire et expire son *volume courant*.

Le patient « gonfle ses poumons » et le volume pulmonaire du blocage en inspiration profonde (V_{BIP}) doit être proche d'un volume de référence V_{BIPR} :

$$V_{BIPR} - \Delta V_{BIPR} < V_{BIP} < V_{BIPR} + \Delta V_{BIPR} \quad (\text{voir Figure 9, page 52}).$$

ΔV_0 , ΔV_{BIPR} et V_{BIPR} sont choisis avec le patient (voir IV.1.2).

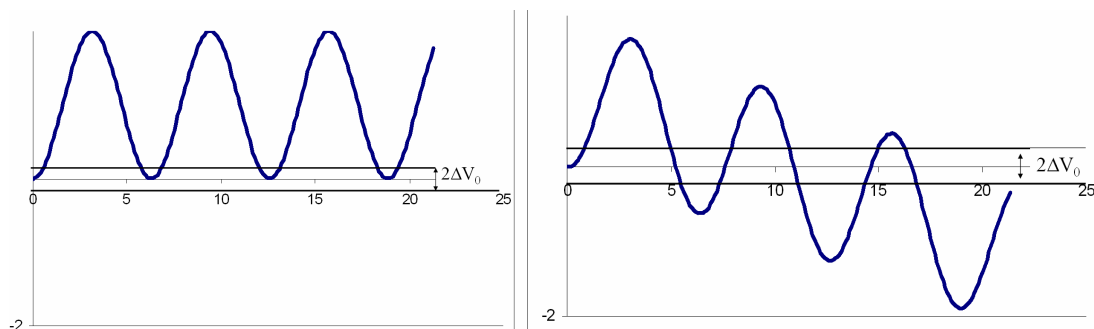


Figure 11 : Principe de la vérification de stabilité de la ligne de base dans le système SpiroDyn'RX. A gauche, la courbe présente une ligne de base (fin d'expiration) dont la stabilité est comprise dans les limites tolérées. Après trois cycles, le logiciel invite le patient à réaliser une apnée. A droite, la courbe dérive et la ligne de base n'est pas stable. Ce cas apparaît en cas de fuite d'air, comme la respiration nasale, si le spiromètre n'est pas correctement calibré ou encore si l'acquisition démarre alors que le patient n'est pas au repos. Le logiciel n'invite pas le patient à réaliser une apnée et l'irradiation n'est pas autorisée. Sur ces deux courbes, l'axe des abscisses représente le temps et l'axe des ordonnées représente le volume (inspiration = haut ; expiration = bas).

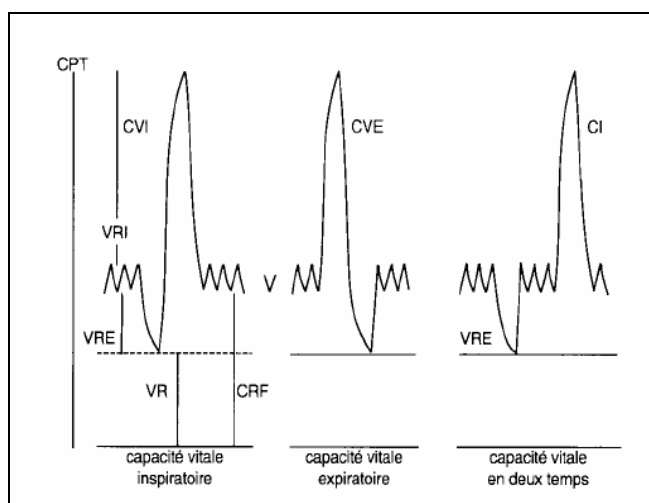


Figure 12 : Trois possibilités de manœuvres respiratoires pour une mesure reproductible de la Capacité Vitale selon la position officielle de l'European Respiratory Society (Quanjer et al., 1993). Le volume courant n'y est jamais pris en compte. Seules les positions extrêmes d'inspiration et d'expiration sont considérées comme reproductibles. (CPT : Capacité Pulmonaire Totale ; CVI et CVE : Capacité Vitale Inspiratoire et Expiratoire ; VR, VRI et VRE : Volume Résiduel, Volume Résiduel Inspiratoire et Expiratoire ; CRF Capacité Résiduelle Fonctionnelle)

La reproductibilité du blocage est donc assurée en mesurant le volume inspiré par rapport à une ligne de base correspondant au niveau de fin d'expiration libre ; ce qui suppose que le

volume courant peut être considéré comme une grandeur reproductible. Cette pratique est légèrement différente des recommandations standards de pneumologie.

Les standards américains (ATS, 1995) et européens (Quanjer et al., 1993) considèrent comme manœuvre reproductible la capacité vitale (CV). Celle-ci est définie comme *la variation de volume enregistrée à la bouche entre les positions d'inspiration complète et d'expiration complète* (Figure 12, page 54).

La validité d'une manœuvre basée sur le volume courant n'avait pas été encore réellement démontrée. Elle fait l'objet d'une étude exposée plus loin. Cependant, à partir de la version 2.00, Dyn'R a introduit dans son logiciel, la possibilité d'utiliser le système selon les recommandations standards (expiration profonde avant inspiration profonde).

II.2.4. Blocage actif de la respiration : le système ABC

Le système Active Breathing Control (ABC) de la société Elekta a été introduit dans une première publication de Wong *et al.* en 1999 (Wong et al., 1999). Il n'est pas disponible à l'Institut Curie mais nous l'évoquons rapidement ici car ce système est utilisé par certains centres français dans le cadre du projet STIC RAR.

C'est un spiromètre dont le principe d'utilisation est semblable au système Dyn'R (voir II.2.3) excepté que l'apnée n'est pas maintenue de façon volontaire par le patient mais de façon *forcée*. Quand le patient effectue son inspiration profonde et entre dans sa zone de blocage, un ballonnet ferme complètement l'arrivée d'air, empêchant le patient de respirer pendant une durée décidée par l'opérateur. Le patient dispose d'un interrupteur dans la main afin de mettre un terme à ce blocage en cas de besoin.

Comme pour le système Dyn'R, la Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF) est utilisée comme ligne de base du signal. La correction de dérive se fait simplement par un algorithme qui, à chaque cycle, repère la fin d'expiration et la « ramène au zéro » (Figure 13, page 56).

Exceptée cette différence, le système ABC s'utilise comme le système Dyn'R. Plusieurs équipes ont déjà utilisé le système et publié des résultats prometteurs (Cheung et al., 2003,

Dawson et al., 2001, Frazier et al., 2004, Remouchamps et al., 2003c, Remouchamps et al., 2003b, Remouchamps et al., 2003a, Sixel et al., 2001, Wilson et al., 2003, Wong et al., 1999). En revanche, la partie sensible du système n'est pas un détecteur de pression, mais une ailette mécanique, sensible au mouvement d'air. L'air qui passe la fait tourner, le nombre de tours permettant de remonter au volume

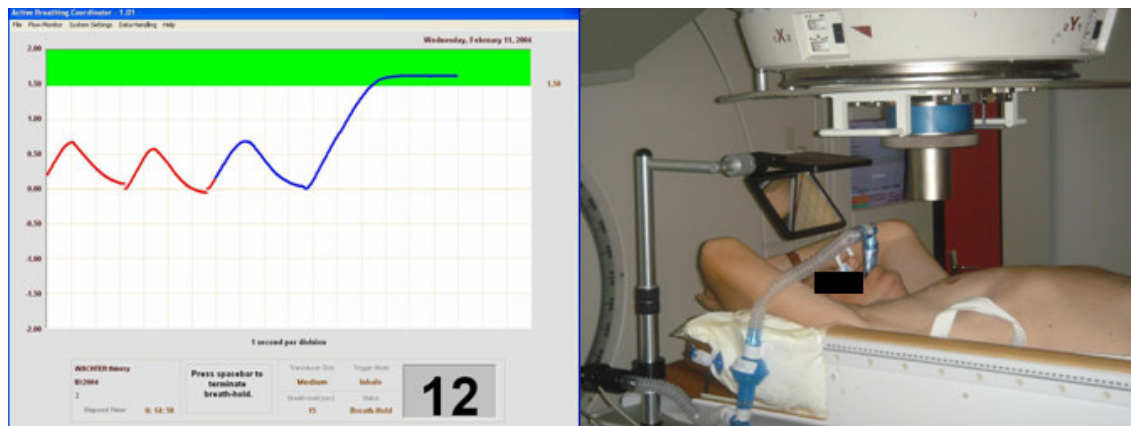


Figure 13 : Système ABC. A gauche, l'interface du système, avec un exemple de courbe respiratoire. A droite, le système de miroirs permet au patient de voir l'écran d'interface. Ces images proviennent du CHR d'Orléans et sont reproduites avec l'aimable accord du Dr Hélène Bouscayrol.

II.2.5. Intérêts du blocage en inspiration profonde

II.2.5.1. Introduction

Le blocage respiratoire avec les différents systèmes de spirométrie utilisés se fait systématiquement en inspiration profonde ou modérément profonde. Il y a plusieurs raisons à cela. Le diagramme de la Figure 14, page 57 illustre schématiquement les différents bénéfices que nous présenterons dans cette section.

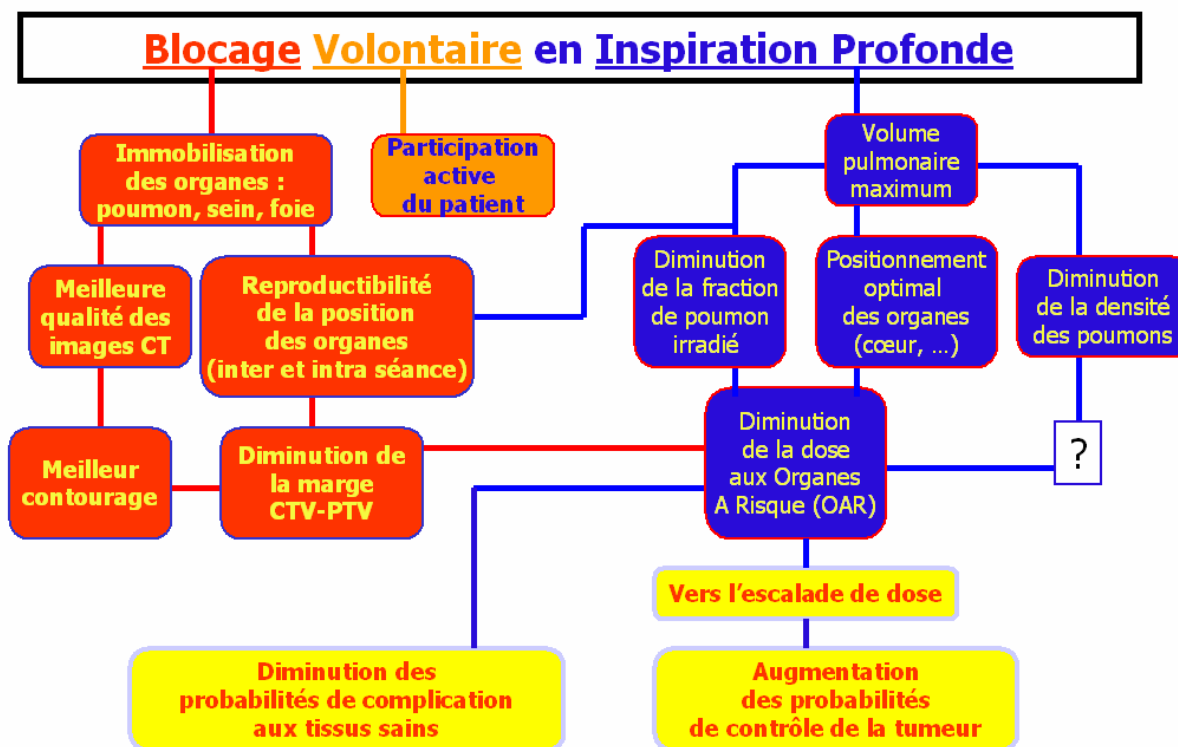


Figure 14 : Bénéfices du blocage volontaire en inspiration profonde pour la radiothérapie du sein et du poumon (Simon et al., 2004a).

II.2.5.2. Durée de l'apnée

Il faut d'abord rappeler que l'apnée est plus confortable en inspiration qu'en expiration. Wong observe que les patients peuvent maintenir bloquée leur respiration environ deux fois plus longtemps en inspiration qu'en expiration (Wong et al., 1999). Il est également plus facile de réaliser un examen TDM en un seul blocage inspiratoire qu'expiratoire. Cet argument est également valable pour les faisceaux de traitement. La plupart des patients peuvent maintenir un blocage inspiratoire de 20 à 40 secondes selon leur état de santé. Ceci est généralement suffisant pour réaliser l'acquisition TDM avec un scanner récent ou pour délivrer un faisceau d'irradiation en un seul blocage.

II.2.5.3. Participation du patient

La participation du patient à son traitement peut permettre de réduire le stress dû aux séances de radiothérapie. Aucune étude n'a pour l'instant évalué cet aspect, il est vrai

difficilement mesurable. Cependant, notre expérience à l’Institut Curie montre que les patients se prêtent généralement *au jeu* avec enthousiasme. L’utilisation des lunettes vidéo, le fait de « voir » sa respiration, le défi de la maintenir bloquée suffisamment longtemps, ainsi que les encouragements de l’équipe médicale, rendent les séances plus *vivantes* y compris pour le personnel soignant. Cet aspect est en cours d’évaluation à l’Institut Curie au moyen de questionnaires et d’entretiens avec une équipe de psychologues.

II.2.5.4. Qualité des images tomodensitométriques

Le blocage de la respiration permet d’immobiliser les organes et donc de réduire l’artefact de mouvement que l’on obtient généralement sur une acquisition TDM d’organes mobiles. Les images de la Figure 15, page 59 illustrent clairement ces bénéfices : la reconstruction coronale du thorax pour l’acquisition en RL est très dégradée. Le diaphragme y apparaît même morcelé. La même acquisition, mais en respiration bloquée, permet d’obtenir une reconstruction coronale beaucoup plus nette.

La dégradation des images TDM par les mouvements a notamment été étudiée par simulation *in silico*. Chen *et al.* ont par exemple démontré analytiquement que la dimension d’un objet mobile pouvait être diminuée d’une valeur égale à deux fois l’amplitude de son mouvement dans la direction axiale (Chen et al., 2004). De même, une équipe a évalué l’erreur sur le volume du GTV d’un fantôme mobile (mouvement SI). Elle atteignait jusqu’à 36% sur un scanner hélicoïdal et jusqu’à 110% sur un scanner axial (Shen et al., 2003).

II.2.5.5. Immobilité des organes

Les techniques de BVR ont été développées précisément afin d’atteindre une certaine immobilité des organes durant l’acquisition scanner comme nous l’avons vu (II.2.5.4) et surtout pendant le traitement. Nous distinguerons les notions de variabilités intra-blocage et inter-blocages. La première notion propose d’évaluer le mouvement résiduel des organes ou de la tumeur au sein d’un blocage de la respiration. La seconde notion reflète les différences obtenues entre plusieurs blocages successifs de la respiration. La notion de variabilité « inter-séances » (ou *inter-session*) représente la reproductibilité de plusieurs blocages effectués à des dates différentes. Cependant il nous paraît alors difficile de distinguer les mouvements respiratoires des erreurs de positionnement. Nous reviendrons sur ces notions, mais le lecteur

trouvera dans le Tableau 11, page 60 les principales données de la littérature concernant la reproductibilité du blocage respiratoire.

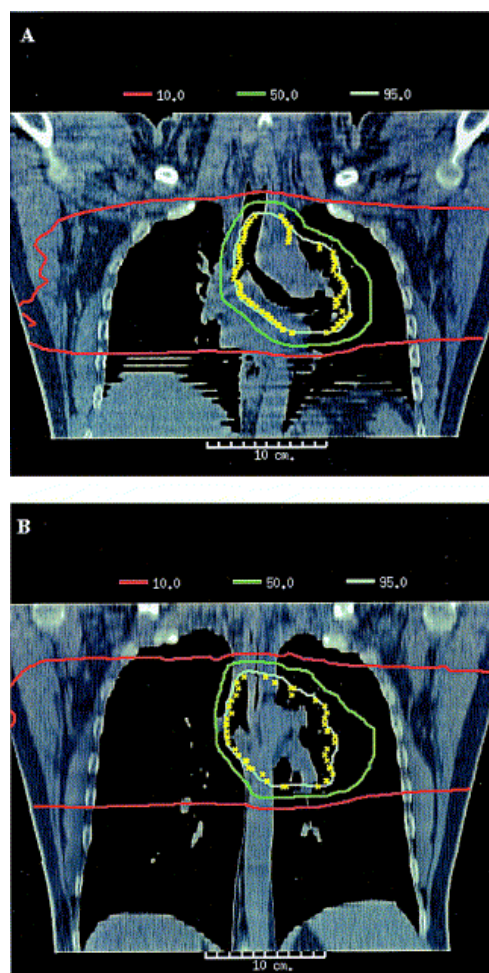


Figure 15 : Reconstruction coronale du thorax d'un patient à partir d'acquisitions TDM réalisées en inspiration profonde bloquée (B) et en respiration libre (A). Les mouvements respiratoires induisent des artefacts notamment au niveau du diaphragme (A). Ces artefacts disparaissent en respiration bloquée. La distribution de dose délivrée aux poumons est également clairement meilleure en respiration bloquée. Source : Rosenzweig et al. (Rosenzweig et al., 2000).

Trois équipes ont évalué les bénéfices du blocage respiratoire effectué sans aucun appareil de mesure (spiromètre ou autre) (Kim et al., 2001, Barnes et al., 2001, Murphy et al., 2002). Le patient recevait uniquement des instructions vocales pour réaliser les différentes manœuvres respiratoires. Barnes *et al.* par exemple mesurent sous fluoroscopie la reproductibilité du positionnement de tumeurs pulmonaires dans la direction SI au cours d'un tel blocage. Le déplacement moyen inter-blocages s'élevait à 2,8 mm, contre 12,9 mm en RL. Kim *et al.* obtiennent une reproductibilité inter-blocages (SD) de la position du diaphragme de 0,13 à 7,65 mm. En ajoutant un spiromètre, Hanley et al. améliorent cette reproductibilité

(avec un protocole de mesure comparable) et la ramènent à seulement 2,5 mm (contre 26,4 mm pour la RL). Enfin, une différence inter-blocages inférieure à 2 mm quel que soit le point de mesure a été obtenue en utilisant le système ABC (Remouchamps et al., 2003b, Wong et al., 1999, Wilson et al., 2003).

Source	Spiromètre	Indicateur et direction	Mesure ²⁷	Résultat (mm)
(Kim et al., 2001)	Aucun	Diaphragme en fluoroscopie (SI)	Inter-blocages (SD _{min} –SD _{max}) Intra-blocage (moy ± SD)	0,13-7,65 2,62 ±1,28
(Barnes et al., 2001)	Aucun	Tumeurs pulmonaires en fluoroscopie (SI)	Déplacement moyen : RL Inter-blocages BIP	12,9 2,8
(Murphy et al., 2002)	Aucun	Tumeur pulmonaire en fluoroscopie (3D)	Inter-blocages	1,8
(Hanley et al., 1999)	Puritan Bennett PB 900A	Diaphragme en fluoroscopie (sur projection AP)	RL (SD) Inter-blocages (SD) Intra-blocage (SD)	26,4 2,5 1,0
		Paroi en fluoroscopie (sur projection AP)	RL (SD) Inter-blocages (SD) Intra-blocage (SD)	2,1 0,9 0,6
(Wilson et al., 2003)	ABC	Volume pulmonaire sur CT	CT2 – CT1 : Inter-blocages (min-max) Inter-sessions (min-max)	0,1-5,7% 0,2-13,2%
(Wong et al., 1999)	ABC	Déplacement des contours du diaphragme sur CT	CT2 – CT1 Inter-blocages Inter-sessions	1,5 ± 1,8 4,0 ± 3,3
(Remouchamps et al., 2003b)	ABC	Distance To Agreement des contours du poumon gauche sur CT	Inter-blocages (α-cradle) Inter-sessions (α-cradle) Inter-blocages (sans α-cradle)	1,5 ± 1,4 1,4 ± 1,7 1,9 ± 2,2

Tableau 11 : Reproductibilité du blocage respiratoire dans la littérature.

II.2.5.6. Diminution de la dose aux organes à risques

Un traitement durant un blocage de la respiration permet d’abaisser la dose aux organes à risques (OAR) pour les raisons suivantes que nous détaillons ci-après : réduction des marges, augmentation du volume pulmonaire et diminution de la toxicité cardiaque. Nous discutons également les conséquences de la diminution de la densité pulmonaire.

²⁷ Les termes « intrablocage », « interblocage » et « inter-séance » correspondent à la définition de ce document (voir texte). Il y a en effet une confusion dans la littérature où par exemple, « inter fraction » peut correspondre à notre acceptation du terme ou à ce que nous appelons « inter séance ». Les termes utilisés dans les références citées peuvent donc différer de ceux du tableau.

II.2.5.6.1. Réduction des marges

En premier lieu, comparé à un traitement durant la respiration libre (RL), l'immobilité accrue des organes (voir II.2.5.5) permet de planifier le traitement de façon plus précise et reproductible. En effet, les images CT en RL représentent le thorax dans une configuration intermédiaire entre expiration et inspiration, sans que cet état ne puisse être considéré comme « moyen » (Giraud et al., 2001a). En particulier, le volume pulmonaire pouvant varier de 20% au cours de la RL et les tumeurs pouvant se déplacer de plus d'un centimètre, on comprend aisément l'amélioration de la précision du calcul de dose, lorsque celui-ci est basé sur un état statique du thorax.

Une autre façon de voir cet argument consiste à remarquer que le BVR permet généralement de réduire les marges de sécurité ajoutées autour du CTV et qui tiennent compte des incertitudes géométriques. Cette réduction permet donc de diminuer le PTV et donc le *volume irradié*.

II.2.5.6.2. Réduction du volume pulmonaire irradié

Le traitement en inspiration « profonde » (60-100% du maximum) permet de traiter les poumons à leur volume quasi maximum. Pour un même volume pulmonaire *absolu* irradié, on comprend que le volume *relatif* de poumon irradié sera plus faible et donc que les HDV seront « abaissés ». La Figure 15, page 59, illustre clairement ce point. Pour une prescription équivalente de 81 Gy à la tumeur, la dose délivrée aux poumons pour ce patient était beaucoup plus faible en BVR qu'en RL et les NTCP du poumon étaient de 2% et 27% respectivement. Inversement pour un même NTCP (25%), la dose prescrite pouvait être théoriquement augmentée de 69,4 à 87,9 Gy (Rosenzweig et al., 2000).

Ces deux bénéfices dosimétriques (réduction des marges CTV-PTV et augmentation du volume pulmonaire) peuvent être étudiés séparément. Ainsi, pour 5 patients, Hanley (Hanley et al., 1999) ont réalisé trois planifications à partir de deux séries d'images scanner (RL et BIP) et en utilisant des marges CTV-PTV différentes (les marges BIP étant plus petites que les marges RL) :

- **Plan 1** : scanner RL + marges RL
- **Plan 2** : scanner RL + marges BIP
- **Plan 3** : scanner BIP + marges BIP

La comparaison entre les plans 1 et 2 permet de mesurer le bénéfice lié à la seule réduction des marges de sécurité. Ensuite, le plan 3 permet d'estimer le gain dû à l'augmentation du volume pulmonaire. Ils obtiennent un V25 – fraction volumique recevant plus de 25 Gy – pour les poumons de 33%, 25% et 22% respectivement pour ces trois plans. De plus, en se limitant au NTCP du Plan 1 (correspondant à une prescription de 75 Gy), la prescription des plans 2 et 3 pourraient être augmentée de 16 Gy et 30 Gy respectivement.

II.2.5.6.3. Toxicité cardiaque pour le traitement du sein

Plusieurs auteurs ont observé une diminution de la dose délivrée au cœur pour un traitement du sein gauche par des faisceaux tangentiels (Remouchamps et al., 2003a, Remouchamps et al., 2003c, Sixel et al., 2001, Lu et al., 2000). En effet le cœur a généralement tendance à s'éloigner du sein gauche en BIP. Cependant, cette diminution est particulièrement marquée lorsque la Chaîne Mammaire Interne (CMI) est incluse dans le faisceau tangentiel interne (Sixel et al., 2001). Cette pratique est rare en France et notamment à l'Institut Curie où un champ spécifique est ajouté pour la CMI. Le sein controlatéral serait également moins irradié en BIP (Remouchamps et al., 2003c). Le Tableau 12, page 63 reprend les principaux résultats de la littérature concernant ces trois sources de bénéfices dosimétriques du BVR, imbriquées mais bien distinctes : diminution des marges de sécurité, augmentation du volume pulmonaire et éloignement du cœur.

II.2.5.7. Densité pulmonaire

Lorsque le patient bloque sa respiration en inspiration profonde, nous estimons que son volume pulmonaire augmente d'environ 40 à 50% par rapport à sa valeur au repos ; il en résulte une baisse de la densité pulmonaire du même taux. Peu d'auteurs ont étudié les conséquences dosimétriques de ce changement de la densité des poumons. Garcia *et al.* ont utilisé le système Dyn'R et ont mesuré la diminution de densité sur scanner. Ils ont obtenu une diminution de 26,6 à 35,7% (Garcia et al., 2002b). Ces auteurs soupçonnent que cette diminution peut être vue comme un inconvénient au regard de la dose en périphérie du

volume cible (manque d'équilibre électronique), mais qu'elle pourrait également limiter la dose absorbée dans le poumon (diminution de la masse irradiée). D'autre part, Kalender *et al.* estiment que sur les images TDM, les valeurs HU du poumon passent de -862 à -763 HU quand le poumon passe 20% et 80% de la capacité vitale (Kalender et al., 1990).

Source	Organe traité / Toxicité observée (Nombre de patients inclus)	Résultats principaux ²⁸
Rosenzweig 2000 (Rosenzweig et al., 2000)	CBNPC / poumons (7)	Traitement en BIP à 100% de la CVR. Entre RL et BVR, les NTCP des poumons passent de 27% à 2% pour une même prescription de 81 Gy.
Garcia 2002 (Garcia et al., 2002b)	CBNPC / poumons (5)	Abaissement évident, mais non quantifié d'un HDV
Hanley 1999 (Hanley et al., 1999)	CBNPC / poumons (5)	V25 (poumons) Plan 1 : scanner RL + marges RL = 33% Plan 2 : scanner RL + marges BIP = 25% Plan 3 : scanner BIP + marges BIP = 22%
Barnes 2001 (Barnes et al., 2001)	CBNPC / poumons (10)	V20 (poumons) Plan 1 : scanner RL + marges RL = 12,8% Plan 2 : scanner BIP + marges RL = 11% Plan 3 : scanner BIP + marges BIP = 8,8% Pour un patient, ces valeurs étaient 13,9%, 7,5% et 5,2%
Wilson 2003 (Wilson et al., 2003)	CBNPC / poumons et moelle (10)	V20(poumons) min – max RL → BIP : 18,6 – 39,1% (moy. 27,1%) → 16,0 – 33,2% (moy. 20,7%) Dmax(Moelle) : Diminution 1Gy pour 80% des patients
Remouchamps 2003a (Remouchamps et al., 2003c)	Sein / poumons et cœur (15)	Traitement RCMI à 75% de la CVR (système ABC). Entre RL et BIP : V20(poumons) : 20,4% → 15,2% (p < 0.0001) Pour les 9 « seins gauches » : V30(cœur) : 81% → 3,1% (p < 0.0004)
Remouchamps 2003b (Remouchamps et al., 2003a)	Sein G. / cœur (5)	V30(cœur) RL → BIP min-max (moy.) 2,3 – 9,7% (5,0%) → 0 – 0,6% (0,2%)
Lu 2000 (Lu et al., 2000)	Sein G. / Cœur (15)	Vol. cardiaque dans le faisceau : RL → BIP min-max (moy.) 0 – 22,8% (10,2%) → 0 – 12,3% (1,7%)
Sixel 2001 (Sixel et al., 2001)	Sein G. / Cœur (5)	V25 (cœur) RL → BIP min-max (moy.) 0 - 40 cc (23,4) → 0 - 14 cc (6,8) Tangentiels normaux 22 – 116 cc (54,6) → 10 – 75 cc (30,2) Tangentiels + CMI

Tableau 12 : Principales réductions de la dose aux OAR dans la littérature

Pour Hanley *et al.* (Hanley et al., 1999), la densité pulmonaire moyenne passait de 26 à 19 g.cm⁻³, entre RL et BIP pour 5 patients. Ils ont montré sur fantôme que lorsque la densité passe de 0,34 à 0,20 g.cm⁻³, la pénombre 50-90% à une profondeur de 3 cm passe de 8,5 à 11,5 mm (+3,0 mm) pour des photons d'énergie de 6 MV ; pour une énergie de 15 MV la même pénombre passe de 12,2 à 15,6 mm (+3,4 mm).

L'étude la plus poussée provient du Mémorial Sloan-Kettering à New York. Yorke *et al.* ont vérifié à l'aide de simulations Monte Carlo, l'impact de ce changement de densité sur les

calculs des TPS (Yorke et al., 2002). L'étude confirme les soupçons de Garcia *et al.* : en inspiration profonde, la couverture dosimétrique de la cible semble surestimée par les TPS cliniques. Les simulations Monte Carlo font apparaître certains sous dosages liés à un manque d'équilibre électronique latéral. Ils préconisent donc d'éviter d'utiliser de hautes énergies pour traiter les tumeurs situées au sein du parenchyme et de ne pas réduire les marges de sécurité.

II.3. Radiothérapie synchronisée avec la respiration

II.3.1. Principe général

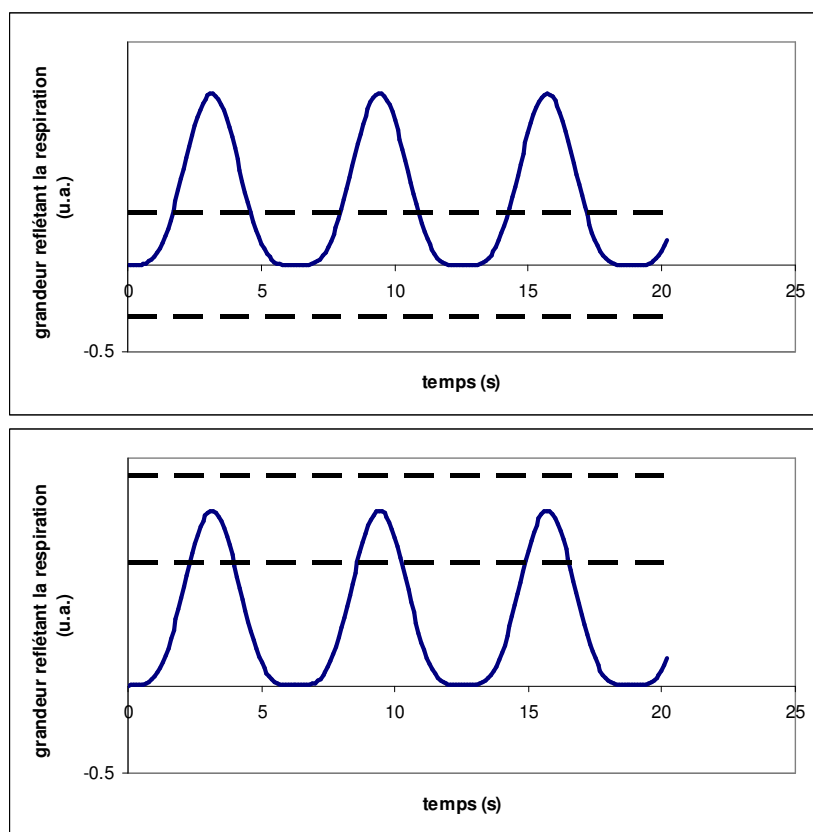


Figure 16 : Principe de traitement en synchronisation expiratoire (haut) et inspiratoire (bas). L'irradiation n'est délivrée que lorsque la grandeur mesurée, reflétant le mouvement de la cible, se situe dans une fenêtre donnée (lignes horizontales noires)

²⁸ V20(poumons) désigne (par exemple) la fraction volumique de poumon (%) recevant une dose supérieure à 20 Gy. « RL → BIP » : évolution entre la Respiration Libre (RL) et le Blocage en Inspiration Profonde.(BIP)

Nous appellerons Radiothérapie Synchronisée avec la Respiration (RSR), les techniques de traitement où le patient respire *librement* et pour lesquelles l'accélérateur linéaire ne délivre l'irradiation que pour une phase donnée du cycle respiratoire.

Par exemple, l'irradiation peut être effectuée à chaque fois que le volume cible se trouve dans sa position de fin d'expiration et est stoppée pour le reste du cycle respiratoire (Figure 16, page 64).

Ces systèmes nécessitent l'utilisation d'un indicateur permettant de suivre la respiration du patient et donc les mouvements de la cible. Idéalement, les *marqueurs* sont *internes*, comme des billes d'or placées au sein de la tumeur et suivies par un système fluoroscopique (Shimizu et al., 2001).

Cette solution invasive est évidemment difficile à utiliser en routine clinique. Ainsi, très généralement, les marqueurs utilisés sont *externes*. Plusieurs solutions commerciales sont proposées et nous nous attarderons plus particulièrement sur celle adoptée à l'Institut Curie : le système Real-time Position Management (RPM) de VARIAN. Après l'avoir décrit, nous verrons que ce système permet d'une part de réaliser un examen scanner quadridimensionnel (4D) et d'autre part, de réaliser un traitement en RSR.

II.3.2. Le système RPM

II.3.2.1. Présentation générale du système

Le système RPM se compose (Figure 17, page 66) :

- d'une caméra CCD (charge-coupled device) sensible à l'infrarouge, fixée sur le mur de la salle de traitement
- d'un illuminateur infrarouge fixé sur cette caméra
- du marqueur : deux réflecteurs infrarouges collés sur un petit boîtier plastique.
- d'un logiciel d'acquisition
- d'un interrupteur à clé afin d'activer ou de désactiver la synchronisation

Le boîtier est fixé sur l'abdomen du patient. La caméra CCD enregistre en temps réel les mouvements des réflecteurs en récupérant le signal infrarouge envoyé sur le boîtier. Le suivi

du mouvement par le système RPM est monodimensionnel (1D). Le taux d'échantillonnage est de 25 Hz. Le système utilise une technologie *real-time* qui permet une gestion précise de l'information temporelle.

II.3.2.2. Position du boîtier sur le patient

Un consensus existe dans la littérature pour choisir la position du boîtier sur le patient. Il est fixé systématiquement à mi-chemin entre l'ombilic et la xiphoïde, c'est à dire dans la zone où les mouvements respiratoires sont les plus amples (Minohara et al., 2000). Ceci permet d'optimiser le rapport *signal sur bruit*. La position du boîtier est choisie à la première séance, puis *marquée à la peau* pour assurer la reproductibilité de son mouvement au cours des séances. Certains centres tatouent deux points de repère, mais généralement des marques avec Tegaderm™ suffisent.

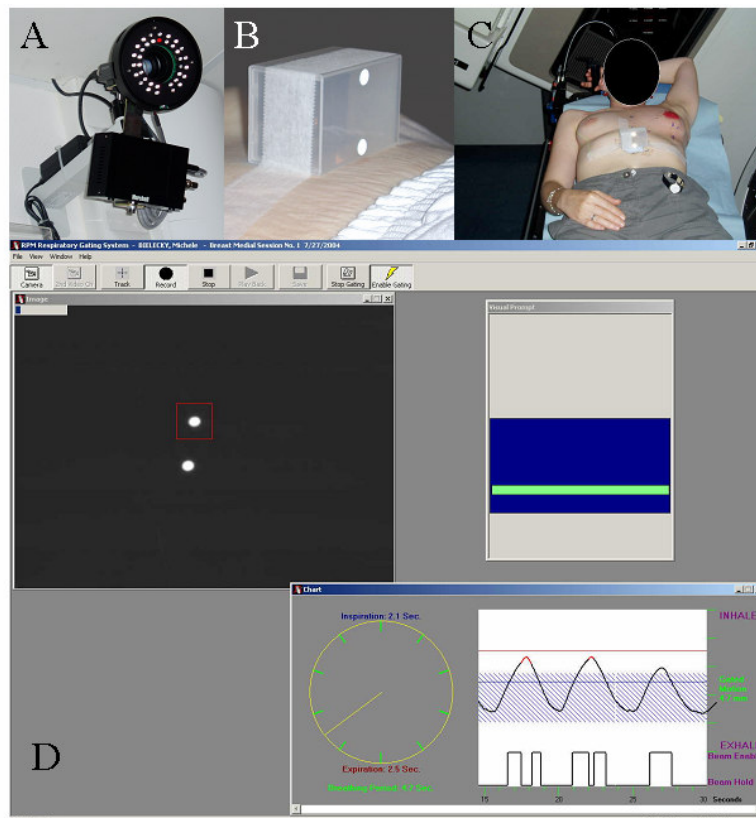


Figure 17 : Le système RPM de VARIAN. Une caméra infrarouge (A) illumine un marqueur sur lequel sont fixés deux réflecteurs (B). Le marqueur est placé sur l'abdomen du patient (C). Une copie d'écran de l'interface logicielle (D) est également représentée. Sur cet écran apparaissent les deux réflecteurs (haut gauche), un système de guidage visuel (haut droite) et une représentation temporelle de l'amplitude du mouvement et de la phase respiratoire (graphique rectangle et circulaire en bas à droite).

II.3.2.3. Utilité des deux réflecteurs

Deux réflecteurs infrarouges circulaires espacés de 3,0 cm sont collés sur le boîtier plastique du système RPM (Figure 17, page 66). Le logiciel repère dans l'image fournie par la caméra CCD le réflecteur du haut, en temps réel. Le deuxième réflecteur donne l'échelle des distances. Connaissant l'espacement des deux réflecteurs, le logiciel peut calculer à chaque instant l'amplitude du mouvement du premier réflecteur.

II.3.2.4. Notions de phase et d'amplitude

Le système est connecté à l'accélérateur linéaire. Lorsque le patient respire avec le boîtier fixé sur son abdomen, les mouvements respiratoires sont suivis par la caméra CCD. L'interface logicielle permet à l'opérateur de voir les deux réflecteurs en temps réel. Deux graphiques sont également représentés (Figure 17, page 66) :

- une représentation de la position du réflecteur en fonction du temps
- une représentation de la *phase* respiratoire.

Le terme de « phase » dans le système RPM désigne la période du cycle respiratoire où le patient se trouve, comme par exemple la fin d'expiration. Elle est exprimée en pourcentage (%) et définie ainsi. La fin d'inspiration d'un cycle respiratoire (sommet du pic d'inspiration sur le graphique) est arbitrairement fixée à 0%. La fin d'inspiration du cycle suivant est fixée à 100%. Entre ces deux valeurs les phases sont linéairement réparties en fonction du temps. Ainsi la fin d'expiration correspond généralement à environ 50-70% (Figure 18, page 68).

Il faut noter que la phase est attribuée grâce à un algorithme prédictif qui analyse le cycle respiratoire en cours en utilisant les cycles précédents. De plus la phase n'est proportionnelle au temps qu'au sein d'un même cycle respiratoire mais la proportionnalité varie d'un cycle à l'autre. Ainsi sur la Figure 18, page 68 les pentes des segments des droites représentant les phases ne sont pas tous identiques. Il faut aussi remarquer sur cette figure, que l'algorithme permet d'attribuer une phase même en cas d'irrégularité de la respiration (toux, ...).

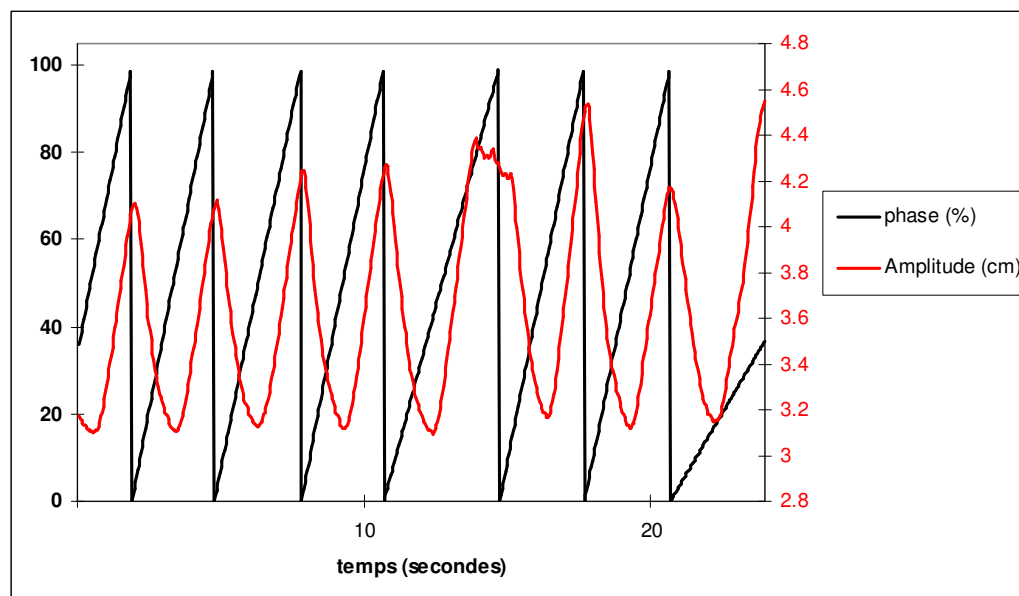


Figure 18 : Représentation schématique d'environ 7 cycles respiratoires (cm) et des phases correspondantes (%) pour le système RPM. Les phases 0% et 100% correspondent à la fin d'inspiration. Entre deux inspirations la phase varie linéairement en fonction du temps. Le cinquième cycle est entaché d'une irrégularité due à la toux du patient.

Le système RPM permet de synchroniser l'accélérateur et donc d'irradier le patient en utilisant une fenêtre (*gate*) de phase ou une fenêtre d'amplitude. Ces deux principes sont illustrés sur la Figure 19, page 69. Le faisceau n'est délivré que lorsque le signal RPM se situe dans la fenêtre choisie. Sur cette figure, la fenêtre de phase, de largeur 40%, est centrée sur la fin d'expiration (phase 50%). La fenêtre d'amplitude, de largeur 0,5 cm, est également centrée sur la fin d'expiration.

II.3.2.5. Choix de la fenêtre de synchronisation

En théorie, il faut donc choisir pour chaque patient, un type de fenêtre (phase ou amplitude), une largeur de fenêtre et la phase respiratoire choisie : fin d'expiration ou fin d'inspiration. Le traitement à une phase intermédiaire (mi-inspiration et mi-expiration), théoriquement possible, n'est évidemment jamais envisagé.

En pratique, excepté pour quelques publications qui concernent un nombre limité de patients, les utilisateurs choisissent un fenêtrage type et l'appliquent à tous les patients d'une même localisation.

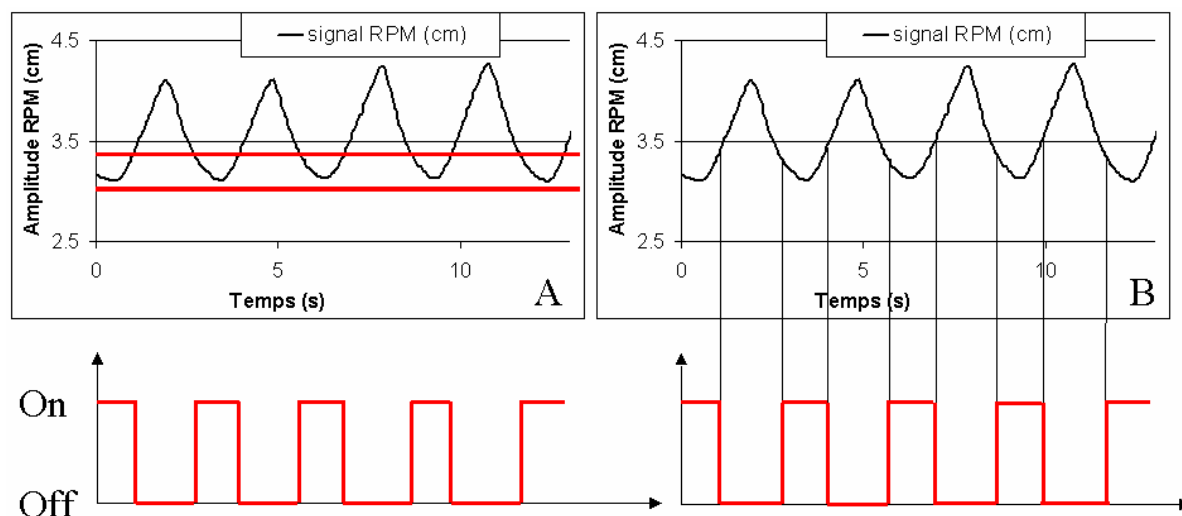


Figure 19 : Illustration des deux types de synchronisations respiratoires. Le patient est traité en expiration. La synchronisation peut se faire en amplitude (A) avec une fenêtre horizontale ou en phase (B) avec une fenêtre verticale. La fenêtre d'amplitude est de 0,5 cm et la fenêtre de phase est de 40%. Le faisceau n'est délivré que lorsque le signal RPM est compris dans cette fenêtre (Beam ON/OFF)

Il n'existe pas de consensus sur un choix optimal de fenêtre et assez peu d'équipes ont étudié ce problème. Il convient ici de rappeler les arguments en faveur de chacune des possibilités en s'appuyant sur la bibliographie.

II.3.2.5.1. Inspiration ou expiration ?

Le traitement peut se réaliser en fin d'inspiration ou en fin d'expiration. Les arguments pour traiter en fin d'inspiration libre sont les mêmes que ceux du traitement en blocage en inspiration profonde (BIP) (voir II.2.5). En traitant au moment où le volume des poumons est le plus grand, les HDV des poumons pourraient être abaissés et la toxicité pulmonaire diminuée. Bien qu'aucune étude n'ait validé cet argument pour la RSR en inspiration et que le bénéfice dosimétrique ne semble pas évident, le poumon est généralement traité en inspiration.

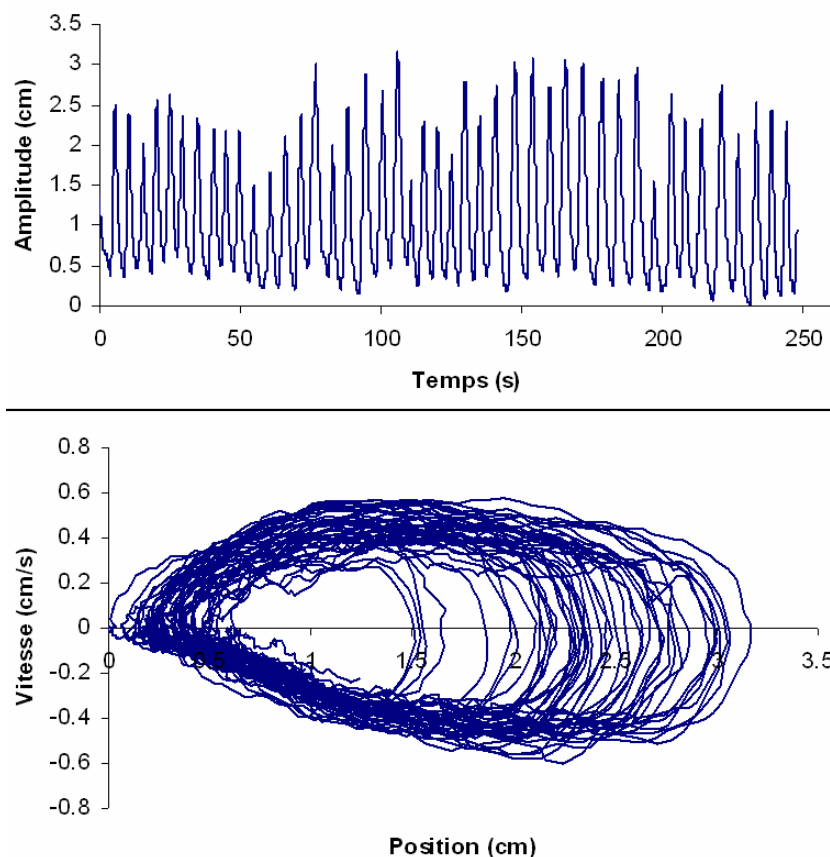


Figure 20 : Deux représentations des variations inter-cycles pour la respiration d'un patient. Les deux graphiques représentent la même acquisition réalisée avec le système RPM pour un patient CBNPC pendant quatre minutes de respiration libre. En haut, la position du marqueur est représentée en fonction du temps. En bas, la vitesse du marqueur est représentée en fonction de sa position. Cette représentation souligne la meilleure reproductibilité de l'expiration (gauche du graphique) par rapport à l'inspiration.

En revanche, plusieurs auteurs pensent que l'expiration est plus reproductible que l'inspiration et qu'elle présente un plateau favorisant le traitement dans une fenêtre d'amplitude – alors que l'inspiration se présente comme un pic (Mageras et al., 1996, Mageras et al., 2001, Vedam et al., 2001). La Figure 20, page 70 présente le signal respiratoire d'un patient de l'Institut Curie, durant quatre minutes. La représentation de la vitesse en fonction de la position du cube souligne la variation plus importante de l'inspiration, comparée à l'expiration. Ainsi, Mageras *et al.* ont observé que la « plateau d'expiration » était plus stable et plus reproductible que le pic de fin d'inspiration dont l'amplitude peut varier (Mageras et al., 2001). Vedam *et al.* observent également une variabilité environ deux fois plus grande de l'inspiration par rapport à l'expiration (Vedam et al., 2003b). D'après leur expérience clinique, Berson *et al.* préfèrent, sans toutefois le justifier, le traitement en expiration (Berson et al., 2004). Enfin, Wagman *et al.* ont, pour 10

patients, traité le foie en fin d'expiration (Wagman et al., 2003). La marge GTV-PTV utilisé était de 10 mm (contre 20 mm sans le RPM). Le volume de foie inclus dans le PTV diminuait ainsi de 21% et pour un même NTCP, la dose pouvait être augmentée de 7 à 27 %.

II.3.2.5.2. Fenêtre en amplitude ou en phase ?

Le traitement est possible en utilisant une fenêtre de phase ou d'amplitude (Figure 19, page 69). Il n'y a pas de consensus dans la littérature sur le meilleur choix. Intuitivement la fenêtre d'amplitude semble plus acceptable car elle permet de sélectionner des instants pour lesquels le marqueur et – potentiellement – la tumeur qu'il représente sont dans une région géographique fixe choisie par l'utilisateur. Deux arguments en faveur d'une fenêtre en phase sont cependant évoqués.

Certains auteurs ont observé sous fluoroscopie, un décalage de phase entre les mouvements de la tumeur et ceux du marqueur externe (Tsunashima et al., 2004, Vedam et al., 2001, Mageras et al., 2001). Ainsi pour un patient, Mageras *et al.* obtiennent 0,7 seconde de décalage et remarquent qu'en utilisant le système RPM, une fenêtre d'amplitude centrée sur le pic d'inspiration, entraînerait de traiter la tumeur à une phase intermédiaire, au moment où elle bouge le plus. Ils préconisent donc d'utiliser une fenêtre en phase, choisie sous fluoroscopie (Mageras et al., 2001).

D'autre part lorsque le patient est allongé pendant une longue durée, il est fréquent d'observer une dérive de la ligne de base du signal due à un léger changement de position du patient. Le signal respiratoire du patient peut se retrouver complètement hors de la fenêtre en amplitude. Ceci peut être évité en utilisant une fenêtre de phase. Il faut tout de même se demander si cet argument, que l'on retrouve dans la littérature, n'entraîne pas d'erreurs géométriques de traitement (Rietzel et al., 2005b).

II.3.2.5.3. La largeur de la fenêtre

Un compromis doit être adopté dans le choix de la largeur de la fenêtre. Si elle est trop étroite, elle allonge le temps de traitement et diminue exagérément le nombre d'UM par fractions. Inversement, une fenêtre trop large peut rendre inutile la technique en augmentant trop fortement le mouvement résiduel intra-fraction.

La pratique clinique habituelle consiste à utiliser une fenêtre de largeur équivalente à 20-40% de la durée du cycle respiratoire, centrée sur la fin d'inspiration ou d'expiration (Mageras et al., 2001, Ford et al., 2002, Berson et al., 2004). Dans certaines études, la fenêtre

est adaptée au cas par cas. Ainsi Vedam *et al.* utilisent une méthode basée sur la fluoroscopie pour choisir de façon pertinente la fenêtre optimale (Vedam et al., 2001).

Leur méthode, n'est pas toujours possible en clinique, mais permet de choisir la marge CTV-PTV en fonction de la largeur de la fenêtre (voir Figure 21, page 72).

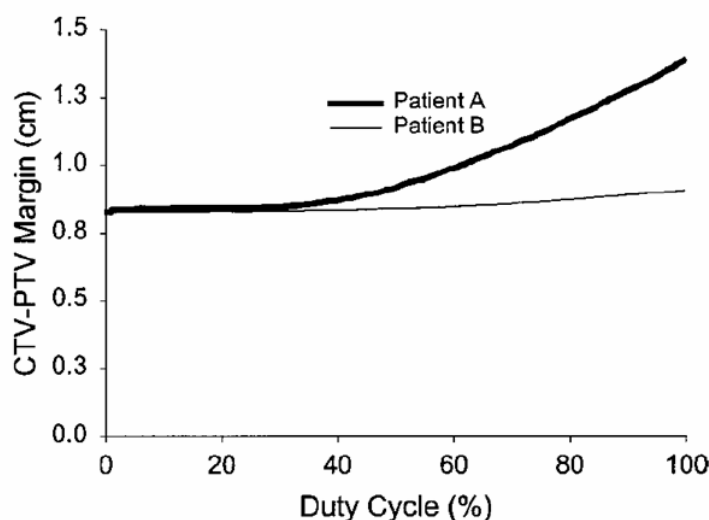


Figure 21 : Vedam *et al.* montrent pour deux patients la marge CTV-PTV nécessaire en fonction de la largeur de fenêtre (centrée en expiration) et en se basant sur les données d'Ekberg (Ekberg et al., 1998) pour les incertitudes de positionnement ($\sigma_{SM} = 4,6$ mm) et sur leur observation des mouvements internes ($\sigma_{IM} = 2,0$ mm) (Vedam et al., 2001). Pour le patient B, la technique RPM n'est pas recommandée car la tumeur bouge peu et les incertitudes sont dues principalement au positionnement. Pour le patient A les mouvements internes deviennent majoritaires si la largeur de fenêtre dépasse 40%.

II.3.2.5.4. Conclusion sur le choix de la fenêtre

La pratique idéale comme le préconisent Vedam *et al.* consisterait à adapter la fenêtre à chaque patient (Vedam et al., 2001). Il serait possible, en utilisant la fluoroscopie ou éventuellement le scanner 4D, de décider de la nature (phase ou amplitude), de la largeur et de la phase (inspiration ou expiration) de la fenêtre. En pratique clinique, il est difficile de mettre en œuvre des protocoles trop complexes. Les centres utilisent généralement une fenêtre unique basée sur la bibliographie ou leur expérience (Berson et al., 2004). Nous verrons (section IV.1.3.2) qu'à l'Institut Curie, les patients sont traités avec une synchronisation en amplitude, en utilisant une fenêtre centrée en fin d'inspiration, de largeur permettant un mouvement résiduel du marqueur de 5 mm maximum.

Il faut ici rappeler que le système RPM dans sa forme actuelle permet de réduire la variabilité mais pas le biais éventuel du traitement – ou en utilisant la distinction anglo-saxonne d'améliorer la « *precision* » mais pas « *l'accuracy* ». En procédant à une analogie avec le tir à l'arc, nous pensons que ce système permet de resserrer ses flèches mais pas de tirer plus particulièrement au centre de la cible. En effet, le système ne possédant pas d'origine des distances, le signal respiratoire est mesuré de façon relative (c'est-à-dire par rapport à lui-même) et il n'est pas facile par exemple d'assurer que la forme du signal respiratoire est reproductible d'un jour à l'autre. Il faut supposer que le patient respire approximativement de la même façon tous les jours, ce qui n'est pas déraisonnable.

II.3.3. Le scanner 4D

II.3.3.1. Introduction

Les données anatomiques du patient utilisées pour planifier la RSR doivent en principe refléter la position exacte des organes à la phase de traitement.

Le scanner 4D (ou 4D-CT en anglais) est une méthode d'acquisition dynamique des données tomodensitométriques. Il permet d'obtenir des images du thorax en mouvement, aux différentes phases du cycle respiratoire.

Plusieurs fois évoquées dans la littérature (Ford et al., 2003, Keall et al., 2004, Keall et al., 2003, Keall, 2004, Pan et al., 2004, Rietzel et al., 2005a, Rietzel et al., 2005b, Vedam et al., 2003a), il convient de distinguer l'acquisition prospective ou RTCT (Ford et al., 2002) (Respiratory Triggered Computer Tomography) et l'acquisition 4D rétrospective ou RCCT (Rietzel et al., 2005b) (Respiratory Correlated Computer Tomography). Dans cette section, après avoir rapidement présenté la première, nous décrirons en détails la seconde, utilisée à l'Institut.

II.3.3.2. Acquisition prospective

L'acquisition prospective consiste à réaliser un scanner TDM, en choisissant *a priori* une phase respiratoire d'intérêt. Un marqueur externe, comme par exemple le système RPM, permet de synchroniser le tube à rayons X et de réaliser l'acquisition uniquement pendant la phase respiratoire choisie (Ford et al., 2002). Ceci permet d'obtenir les images qui seront utilisées pour planifier le traitement synchronisé, délivré à la phase correspondante. Il faut

noter que ce type de méthode n'est pas rigoureusement « 4D », puisqu'un seul jeu d'images est finalement créé. Nous ne nous attarderons pas sur cette technique assez peu utilisée en France.

II.3.3.3. Acquisition rétrospective

L'acquisition rétrospective suppose que la phase respiratoire à acquérir n'est pas choisie avant l'examen. Elle consiste à réaliser une acquisition scanner en irradiant chaque coupe pendant toute la durée du cycle respiratoire (Rietzel et al., 2005b). Un grand nombre d'images sont générées : généralement une dizaine par coupe. En utilisant un signal externe enregistré parallèlement (ex. le signal RPM) les images sont triées *a posteriori* et séparées en plusieurs séries se présentant comme des examens 3D classiques, correspondant aux différentes phases du cycle respiratoire.

General Electrics propose cette option sur certains de ces scanners. Nous avons travaillé en utilisant le scanner GE Lightspeed QX/i. Nous détaillons ci-après le principe d'une acquisition scanner 4D d'un patient.

Le patient est placé sur la table du scanner en position de traitement. Le marqueur RPM (voir II.3.2) est posé sur son abdomen, fixé avec du sparadrap. La caméra CCD du système RPM est fixée au bout de la table afin de rendre invariable la distance marqueur-caméra au cours du déplacement de la table (Figure 22, page 75). Le cycle respiratoire du patient est d'abord observé afin de déterminer sa durée moyenne (notée BC pour *Breathing Cycle*). Cette valeur permet de choisir les trois paramètres de l'acquisition :

- T_r : la durée de rotation du tube (généralement 1 seconde).
- T_d : la durée ciné ou *cine duration*. Elle correspond à la durée pendant laquelle chaque coupe est irradiée avant de passer à la suivante. Cette valeur est généralement choisie égale à $BC + T_r$ afin d'assurer une couverture complète du cycle respiratoire.
- T_i : le délai ciné ou *cine interval*. C'est le délai temporel qui sépare deux images de la même coupe. Cette valeur est généralement choisie égale à $BC/10$.



Figure 22 : Acquisition scanner 4D dans le service d’Imagerie de l’Institut Curie. Le patient est en position de traitement et le marqueur RPM est fixé sur son abdomen. La caméra RPM au premier plan est fixée sur la table d’examen.

L’acquisition scanner se déroule comme indiqué sur la Figure 23, page 76. Un premier jeu de coupes est irradié (4 coupes pour un scanner 4 barrettes) pendant la durée T_d sans que la table ne bouge. Le faisceau est alors interrompu. Puis la table se déplace jusqu’à atteindre les coupes suivantes, l’irradiation reprend et ainsi de suite, jusqu’à l’acquisition complète de tout le volume exploré.

Pour chaque coupe, les images ne sont pas générées à raison de seulement une image par rotation de tube mais toutes les T_i secondes (Figure 23, page 76). Ainsi le nombre d’images créées pour chaque coupe n’est pas égal au nombre de rotations du tube, mais à :

$$N_i = \frac{T_d - T_r}{T_i} + 1$$

Equation II.3

Cette astuce permet de diminuer le temps d’irradiation du volume et donc la dose reçue par le patient au cours d’un examen (voir III.3.3, page 124). Cependant, il faut noter, comme l’illustre la Figure 23, page 76 que deux images consécutives d’une même coupe contiennent une part commune d’information et sont reconstruites en utilisant des projections identiques. Cette part commune est égale à :

$$\frac{T_r - T_i}{T_r}$$

Equation II.4

Ainsi, si les durées T_r et T_i sont égales à 1 s et 0,5 s respectivement, deux images consécutives auront en commun la moitié de leur projection. Pour ces mêmes valeurs, si T_d est égal à 6 s, le nombre N_i d'images générées par coupe sera de 11. Un nombre supérieur d'images peut être généré en diminuant T_i .

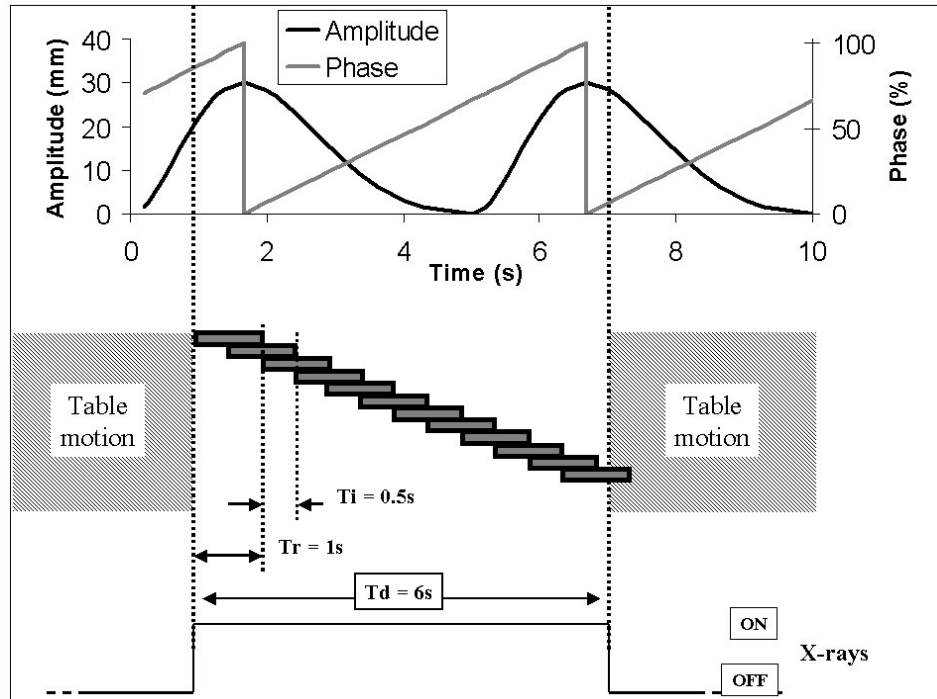


Figure 23 : Principe d'acquisition du scanner 4D de GE pour une position de table. En haut, l'amplitude et la phase du marqueur RPM sont sauvegardés au cours du temps. En bas le bit TTLin (courbe continu en crête) indique les périodes où les coupes sont irradiées. Lorsque la table se déplace (*Table motion*) le faisceau (X-rays) est arrêté. Au centre, chaque petit rectangle gris au centre de la figure représente une image. Deux images consécutives sont construites en utilisant une part commune d'information.

Parallèlement, le signal du marqueur RPM est enregistré dans un fichier texte (« fichier RPM »). Celui-ci contient 25 échantillons par secondes. Chaque échantillon contient :

- La valeur de l'amplitude (en cm). L'origine de l'amplitude est fixée arbitrairement au centre de l'écran
- La phase (en radians).
- Le temps en ms (origine arbitraire)
- Un bit (TTLin) égal à 1 si le faisceau est ON et 0 sinon (par exemple quand la table se déplace)
- Un bit (TTLout) inverse de TTLin
- Un marqueur Validflag égal à -2 si le cycle est irrégulier et 0 sinon.

- Un marqueur permettant de repérer les échantillons de phases 0% (Z) et 50% (P) et non défini pour les autres phases.

A la fin de l'examen, la « série 4D » est composée d'un grand nombre d'images scanner. Ces images sont alors triées en utilisant le fichier RPM acquis simultanément. Le tri se fait à l'aide du logiciel Advantage4D (General Electrics) en attribuant une phase à chaque image. Comme une dizaine d'images par coupe sont reconstruites, dix séries 3D sont généralement générées (de 0% à 90% avec un pas de 10%). Chacune de ces séries est composée d'images ayant à peu près la même phase. Cependant une tolérance (*phase tolerance*) est acceptée afin de ne pas avoir de coupe manquante (*gap*) dans une série. Cette tolérance est définie comme la largeur de l'intervalle de phases des images utilisées pour reconstruire une série. Par exemple la série 0% peut être construite avec des images de phase 97% jusqu'à 3%, la tolérance est alors de 6%.

L'attribution des phases aux images se fait en utilisant l'ordre des images et le bit TTLin du fichier RPM. Chaque position de table correspond en effet à une plage du fichier où TTLin est égal à 1. Au sein de cette plage, connaissant la valeur de T_i , il est possible de retrouver l'instant où l'image a été acquise et donc la phase respiratoire du patient à cet instant.

Le logiciel permet alors d'exporter les séries 3D ainsi formées séparément ou éventuellement de les fusionner avec deux types d'algorithme : MIP (Maximum Intensity Projection) et AVE (Average).

Ce qui est astucieux dans ce système, c'est que le nombre d'images par coupe n'est pas seulement lié à la dose, c'est-à-dire à T_d , mais au jeu de paramètres T_i et T_r . Il apparaît qu'en diminuant T_i (délai ciné) exagérément (0,1s), on obtient un très grand nombre d'images et donc des *tolérances de phase* très réduites (<3%) : pour chaque position de table, le système a le choix parmi un grand nombre d'images pour reconstruire ces différentes phases (0%, 10%, ...). Ce délai ciné peut donc être considéré comme une *résolution temporelle* du 4D-CT. Cependant, comme nous l'avons évoqué, la diminution de T_i mène à la production d'un très grand nombre d'images, dont beaucoup seront inutiles et nécessite de gros espaces de stockage.

De plus, cette multiplication un peu artificielle du nombre d'images, n'est pas forcément pertinente puisque la part commune de deux images successives augmente alors de façon

équivalente (voir les équations page 74 et la Figure 23, page 76). C'est-à-dire que les images produites finissent par se ressembler de plus en plus. Un choix de T_i égal à $BC/10$ semble raisonnable. Le paramètre sur lequel il est possible alors de jouer pour améliorer la résolution temporelle, est évidemment la durée de rotation du tube T_r , qu'on pourrait décrire par analogie comme le réglage de vitesse d'un appareil photo. Plus cette rotation est rapide, moins l'image présentera de flou cinétique. Il faut tempérer ce point du raisonnement par deux remarques.

D'abord, T_r ne peut pas être diminué sans une évaluation préalable de la qualité des images pour un même jeu de paramètres d'acquisition (charge et tension). De plus, en pratique clinique, la série d'image désirée est généralement la série de fin d'expiration (60%) ou de fin d'inspiration (0%). A cette phase, les organes bougent peu et le flou cinétique est faible si T_r vaut par exemple 1 s. Plutôt que de fournir une image acquise très rapidement, le scanner 4D permet d'obtenir une image correspondant exactement à cette phase de relative immobilité. Il faut simplement vérifier que T_i est suffisamment petit pour obtenir un grand nombre d'images par coupe et pour assurer l'obtention de la « bonne » image, située temporellement exactement sur le pic de fin d'inspiration ou d'expiration. Il faut noter que General Electric développe cependant de nouveaux scanners avec option 4D, beaucoup plus rapide que le nôtre.

II.3.4. Autres systèmes de synchronisation

Nous présentons ici l'ensemble des indicateurs, autres que le système RPM, utilisés pour synchroniser le traitement et la respiration.

Les équipes japonaises sont les premières à avoir publié une stratégie de prise en compte de la respiration lors de l'irradiation. En 1989, Ohara *et al.* publient une étude concernant sept patients. Ils ont développé un système permettant de délivrer une irradiation fractionnée, synchronisée avec la respiration du patient. L'indicateur utilisé était un « airbag » mesurant la pression abdominale (Ohara et al., 1989). Il faut souligner la qualité de ce court article qui évoquait avant l'heure l'ensemble des problèmes que poseront ces techniques.

Afin de synchroniser leur accélérateur Microtron™ (faisceaux circulaires de diamètre inférieur à 50 mm), Hara *et al.* ont utilisé un laser comme indicateur. Ils ont estimé la précision de la mesure à 0,5 mm et ont traité en dose unique 23 tumeurs malignes (Hara et al.,

2002). Toujours au Japon, Minohara *et al.* ont synchronisé un faisceau d'ions lourds avec un système proche du RPM (Minohara et al., 2000).

Il faut également ajouter à la liste des marqueurs externes le système ExacTrac™ commercialisé par BrainLab™. Ce système composé de plusieurs marqueurs (de 5 à 9) placés sur l'abdomen et repérés de façon tridimensionnelle par deux caméras, était initialement prévu pour aider au repositionnement. Il peut cependant être utilisé pour synchroniser l'irradiation (Hugo et al., 2003). Des systèmes de ceintures abdominales avec des jauges de contraintes sont également envisagés. De même, le système d'acquisition surfacique AlignRT™ de VisionRT™ pourrait également servir d'indicateur de la respiration (Costa, 2005)

Pour Gierga *et al.*, les mouvements des marqueurs externes sont parfaitement corrélés aux mouvements internes des tumeurs (Gierga et al., 2003). Cependant, d'autres équipes ont préféré utiliser des marqueurs internes comme indicateur de la synchronisation, c'est-à-dire des grains radio-opaques implantés directement dans la tumeur. Ainsi, une équipe japonaise a mesuré en temps réel la position de billes en or sous fluoroscopie. Le signal obtenu permet d'une part de vérifier le positionnement de la prostate avant le traitement (Shimizu et al., 2000) et d'autre part de synchroniser le traitement et le mouvement des tumeurs pulmonaires (Shimizu et al., 2001). Pour cette technique, la même équipe observe tout de même que la dose à la peau délivrée par la fluoroscopie est excessive (Shirato et al., 2000, Shirato et al., 2004a).

Le principal défaut des marqueurs externes réside dans le fait qu'il existe parfois un retard ou décalage de phase, non fixe et non prévisible entre le mouvement du marqueur externe et celui de la cible. Tsunashima *et al.* estiment que ce retard peut atteindre 1,5 secondes (Tsunashima et al., 2004). Ainsi, Hoisak *et al.* démontrent que lorsque cela est possible, la mesure par spirométrie de la respiration est plus représentative du mouvement tumoral que les systèmes de marqueurs externes (Hoisak et al., 2004). Dyn'R™ propose d'ailleurs une option « respiration libre » permettant un traitement synchronisé sur leur spiromètre SpiroDynR'X, mais aucune équipe ne l'a encore validée.

II.4. Compensation robotique du mouvement (*tracking*)

La compensation robotique du mouvement (ou *tracking*) est l'approche la plus ambitieuse et la plus complexe pour prendre en compte le mouvement (Murphy, 2004). Il s'agit de traiter la tumeur en la suivant sans interrompre le faisceau alors que le patient respire librement. Le faisceau doit donc se déplacer en même temps que la tumeur.

Il est généralement nécessaire d'implanter plusieurs marqueurs radio-opaques dans la tumeur. Ces marqueurs sont ensuite repérés en temps réel par fluoroscopie et la cible est suivie par le faisceau soit par mouvement du bras de l'accélérateur (Schweikard et al., 2004), soit par mouvements de la table (D'Souza et al., 2005), soit en utilisant un collimateur multi-lames dynamiques (DMLC) (Keall et al., 2001, Papiez and Rangaraj, 2005, Papieza, 2004).

Dans la littérature, on retrouve le terme de *tracking* pour désigner des méthodes très différentes. Il n'est pas rare qu'une confusion soit faite, entre ce que nous entendons par *tracking* – c'est à dire l'adaptation dynamique du faisceau aux mouvements tumoraux – et l'utilisation de marqueurs implantés pour vérifier le bon positionnement. Par exemple, une équipe a présenté la « Real Time Tumor Tracking Radiotherapy » (RTTRT) qui consiste à implanter des marqueurs internes et à les surveiller par fluoroscopie. Comme pour le système RPM, l'interruption du faisceau est synchronisée avec le mouvement de ces marqueurs (Shimizu et al., 2000, Shimizu et al., 2001, Imura et al., 2005). Mais pour cette technique – que nous n'appellerons pas *tracking* – le faisceau reste fixe et ne se déplace pas.

Schweikard *et al.* ont proposé un vrai système de *tracking* basé sur l'utilisation d'un bras articulé asservi aux mouvements de marqueurs externes et internes. Des marqueurs internes implantés dans la tumeur sont repérés par deux systèmes de caméras X (fluoroscopie) orthogonales. Des marqueurs externes suivis par une caméra infrarouge permettent d'établir un modèle prédictif du mouvement tumoral (Figure 24, page 81). La pertinence de ce modèle est vérifiée fréquemment en le confrontant aux données de la fluoroscopie et le modèle est réactualisé si besoin – par exemple en cas de mouvement du patient (Schweikard et al., 2000, Schweikard et al., 2004).

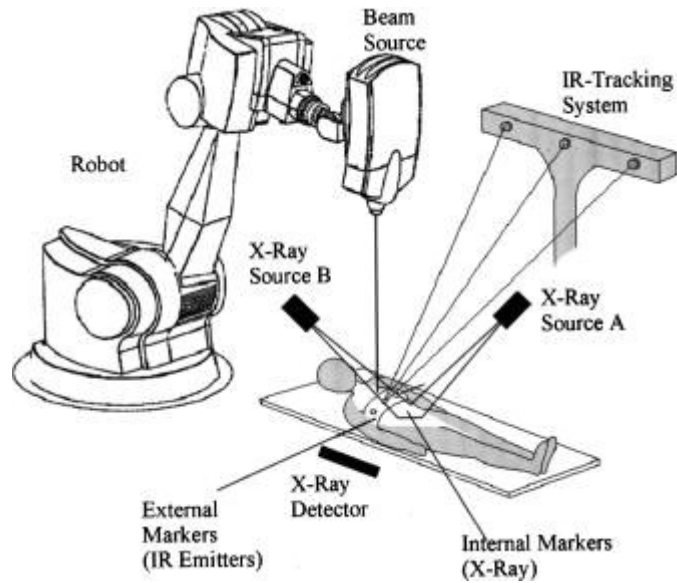


Figure 24 : Principe de fonctionnement du système de tracking en radio-chirurgie de Schweikard (Schweikard et al., 2004).

Ces techniques très sophistiquées, ne sont pas réellement utilisées en routine clinique et représentent plutôt une voie d'évolution technologique possible en radio-chirurgie. Pour la radiothérapie, ces techniques sont d'une très grande complexité et seront probablement simplifiées pour faciliter leur diffusion.

Chapitre III Validation des systèmes de Radiothérapie Asservie à la Respiration

III.1. Introduction

Cette section décrit les principales études que nous avons menées afin de valider l'utilisation des systèmes de RAR. Il s'agissait de quantifier les performances et de contrôler la qualité du spiromètre Dyn'R (pour la technique BVR) et des appareils mis en jeu pour la RSR (scanner 4D et synchronisation de l'accélérateur au système RPM). Cette partie ne concerne que les travaux de validation technique. Les résultats cliniques de ces systèmes – reproductibilité du volume pulmonaire, bénéfices dosimétriques – sont rapportés au Chapitre IV.

Le spiromètre Dyn'R est un système assez simple et sa validation technique fut assez sommaire. Cependant nous voulions tout de même étudier les résultats de la calibration quotidienne (voir III.2).

La RSR nécessitait de plus amples investigations. En particulier, le scanner 4D était une machine nouvelle et rare dans les centres – seulement deux étaient installées en Europe. Nous avons donc développé des outils de validation spécifiques – fantômes dynamiques – afin d'en étudier les performances et la capacité à restituer fidèlement la forme, le volume et la position d'un objet mobile. La qualité du faisceau fractionné délivré par notre accélérateur devait également être vérifiée. Toutes ces études sur la RSR sont regroupées dans la section III.3. Enfin nous verrons dans la section III.4 comment, grâce à une validation croisée du spiromètre et du scanner 4D, nous avons vérifié que la mesure de la variation des volumes par les deux systèmes était en bon accord dans le cas d'un *fantôme respirant* mais également pour deux patients. Certaines de ces études ont fait l'objet d'articles soumis ou publiés.

III.2. Validation du spiromètre

La vérification de la calibration du spiromètre à l'aide d'une seringue de volume connu est quotidienne et obligatoire ; le système refuse d'ouvrir un dossier de patient si elle n'a pas été effectuée (voir page 52, section II.2.3.2). L'écart entre la mesure du volume de la seringue et sa véritable valeur (3000 mL) ne doit pas excéder 3,00 %.

Plusieurs études ponctuelles ont été effectuées pour valider complètement le spiromètre. Par exemple, nous avons relevé quotidiennement, sur une longue période, les écarts de la calibration sans qu'aucune tendance ne soit relevée (Figure 25, page 83). Aucune corrélation avec la température ou la pression ambiante n'a été remarquée.

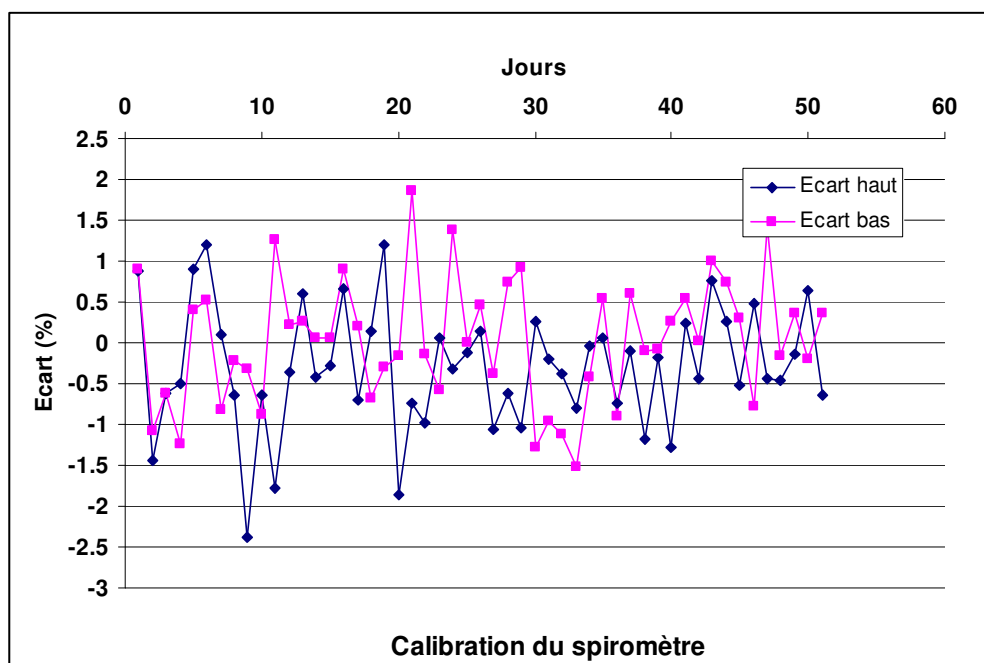


Figure 25 : Relevé des écarts obtenus lors de la calibration quotidienne du spiromètre Dyn'R. Les week-ends ne sont pas représentés. Les écarts haut et bas représentent les écarts de mesure pour l'inspiration et l'expiration respectivement.

Curieusement, l'aspect le plus sensible du contrôle qualité du spiromètre réside dans la liaison éventuelle avec l'accélérateur linéaire (linac). Le système Dyn'R, comme nous l'avons vu, peut être utilisé sans liaison au linac et nécessite alors une attention soutenue des manipulateurs qui peuvent devoir arrêter le faisceau en cas de sortie prématurée de la *bande verte* (zone d'irradiation). En pratique, cet événement (arrêt prématuré de l'apnée) est rare et

l'utilisation sans aucune liaison est courante dans beaucoup de centres. L'autre spiromètre commercial – le système ABC – ne dispose d'ailleurs pas de liaison au linac. La connexion du spiromètre Dyn'R au Clinac™ de Varian nécessite des tests de bons fonctionnement. Idéalement, il serait souhaitable qu'ils soient réalisés par les deux constructeurs et que ces derniers fournissent aux utilisateurs un label de compatibilité.

Nous verrons dans la section III.4 que les variations de volume mesurées par le spiromètre sont en bon accord avec une mesure indépendante (scanner 4D) dans le cas d'un *fantôme respirant* (ballon) ou pour deux patients. Cette étude nous a permis de valider l'utilisation clinique de ce spiromètre.

III.3. Validation de la Radiothérapie synchronisée

III.3.1. Position et volume de l'objet reconstruit en scanner 4D

Ce travail a fait l'objet d'un article soumis au *Journal of Applied Clinical Medical Physics* qui fait suite.

Quality control of a four-dimensional Computer Tomography system using a programmable motor

Luc Simon¹, Philippe Giraud¹, Vincent Servois², Jean-Claude Rosenwald¹

Departments of ¹Radiation Oncology and ²Diagnostic Imaging, Institut Curie, Paris, France

Abstract: The geometrical reconstruction accuracy of a four-dimensional Computer Tomography system (4D-CT) has been investigated. A ball filled of resin embedded in a cube of cork was placed on a moving platform. Different realistic antero-posterior (AP) motions were programmed to reproduce the respiratory motion of a lung tumour. Several 3D-CT and 4D-CT acquisitions of this moving object were performed using different parameters of acquisition (cine duration and cine interval). Apparent volume and diameter of the ball were measured and compared to the real values. Absolute position of two points (AP limits of the ball) during the motion in the coordinate system of the CT scanner were also compared to the expected values. Volume error was shown to increase with the object speed. However, although the volume error was associated with intra-slice artefacts, it did not reflect large inter-slices inconstancies in the object position, and should not be used as an indicator of image accuracy. When the parameters of 4D-CT acquisition were properly set, the accuracy in the assessment of the position of a moving point ranged from 0.4 to 2.6 mm during extreme phases of breathing. An Internal Target Volume (ITV) was created by merging Gross Tumor Volume (GTV) images at different respiratory phases using Average (AVE) and Maximum Intensity Projection (MIP) algorithms. These ITV were compared to a theoretical value computed from the programmed ball excursion. Using MIP algorithms, the discrepancy was smaller than 12%, and reached 40% for AVE algorithms. Based on these results, a set of acquisition parameters for the use of 4D-CT has been recommended.

4D CT, programmable phantom, quality control, organ motion, tomography

87.53.Xd ; 87.56.Mp ; 87.57.Ce ; 87.59.Fm

Supported in part by Grants "STIC 2003" from the French Minister of Health and from "La Ligue contre le Cancer – Comité de Paris". The authors would like to thank J.P. Lacomme, J.Y. Kristner, A. Rousseau and T. Lemoine for technical support and Eike Rietzel for his contribution to the design of Figure 26.

III.3.1.1. Introduction

The importance of respiratory motion in radiotherapy of tumors located in the chest have been reported in numerous publications (Goitein, 2004, Henkelman and Mah, 1982, Langen and Jones, 2001, McKenzie et al., 2000). It is now commonly admitted that breathing-adapted radiotherapy should improve local control by increasing the accuracy of targeting, e.g. for Non Small Cell Lung Cancer (Ling et al., 2004). If no significant improvements of survival have been observed yet using these techniques, several studies have highlighted the better treatment quality by measuring the usual figures of merit (Rosenzweig et al., 2000, Wilson et

al., 2003, Wong et al., 1999, Hanley et al., 1999, Barnes et al., 2001). Generally, these new techniques that allow treating a patient by managing respiratory motion are separated in two groups: breath-hold techniques (Remouchamps et al., 2003c, Rosenzweig et al., 2000) and gating techniques (Vedam et al., 2001). In the first group patient is imaged and treated during a monitored breath-hold. This allows to limit motion of tumor and organs-at-risk (OAR). Moreover, if breath hold is achieved at deep inspiration, dosimetric benefits for lung have also been observed (Rosenzweig et al., 2000). In the second group the patient is treated at a particular phase of free breathing. This is generally achieved, by using an external marker, located on the patient's chest, and by synchronizing the delivery of treatment with the motion of this marker (Vedam et al., 2001, Berson et al., 2004, Minohara et al., 2000). For this group, treatment plan should be based on a breathing-adapted imagery. It can be achieved with Four Dimensional Computer Tomography (4D-CT) (Ford et al., 2003, Pan et al., 2004, Vedam et al., 2003a, Keall, 2004, Keall et al., 2003), on which this work focuses.

Using breathing adapted techniques, dose escalation is envisaged by reducing the target volume and consequently the OARs toxicity (Wagman et al., 2003, Ling et al., 2004). However, to reach this goal safely, the radio oncologists must first be able to control precisely the treatment accuracy with respect to the tumor location. Indeed, in case of therapy with reduced target volume, small geometric uncertainties could lead to large dosimetric errors: underdosage of tumor and overdosage of OARs.

This leads us to think that an adapted and rigorous quality control is needed for a safe use of these techniques. We have already checked by a cross-comparison that lung volume is well assessed by both spirometer and 4D-CT (Simon et al., 2005). Moreover Rietzel et al. have used a dynamic phantom animated with a sinusoidal motion to study the influence of superior-inferior (SI) motion on 4D-CT images. For a regular motion along this direction, they found that with 4D-CT the object position can be determined with an accuracy equal to about one slice thickness (2.5 mm) (Rietzel et al., 2005b).

We propose in this work to study the consequences on CT images of an antero-posterior (AP) motion, considering a variation which is not sinusoidal but which is adjusted according to typical clinical data. Motions along AP direction are generally considered as smaller than motions along SI direction. However, Ross et al. have measured AP tumor motion that could reach 22 mm (Ross et al., 1990). Giraud et al. have also observed for one patient a 37 mm AP motion during deep breathing (Giraud et al., 2001a). A further reason for investing this movement comes from the fact that the RPM marker is moving principally along this

direction and therefore the corresponding excursion provides a value which can be considered as the maximum excursion of an internal lung tumor attached to the chest wall.

The AP motion leads to artifacts that are of a different nature than artifacts due to SI motion. Therefore we have developed a phantom of lung tumor, with a simple and known geometry: a ball made of resin embedded in a cube of cork. This phantom is placed on the platform of a programmable motor that can achieve complex AP motions. Realistic breathing motion are programmed. Several CT acquisitions of the phantom are achieved with or without motion. Artifacts are estimated by measuring both volume and position of the ball in the CT referential. It allows us to understand and to measure the effects of AP motion on image. Parameters of 4D-CT acquisitions are described and a set of recommended values based on our conclusion is proposed.

Moreover, images at different phases of the breathing cycle are merged using two different algorithms. This allows to evaluate the ability of 4D-CT to create an individualized Internal Target Volume (ITV) encompassing the moving tumor during gated or non gated treatment.

III.3.1.2. Material and Methods

III.3.1.2.1. RPM acquisition

4D-CT acquisitions requires the presence of an external marker to acquire the respiratory signal of the patient. The Real-Time Position Manager (RPM) system (Varian Medical System, Palo Alto, CA) is a respiratory management system used both for imaging and gated treatment. RPM has already been fully described in the literature (Berson et al., 2004, Vedam et al., 2001). It is based on an external reflecting marker stuck on a small cube and followed by an infrared camera. The marker is usually located on the patient chest, and considered as a surrogate of the tumor motion. RPM system acquires 1D motion ($25 \text{ samples.s}^{-1}$) as a file that mainly contains time stamp, amplitude of the marker, and corresponding phase. Phase is defined as 0% at the beginning of a breathing cycle, i.e. at end inspiration (EI), 100% at the next EI, and increases linearly with time during one cycle. Thus, end-expiration (EE) is approximately at phase 50-60% (see Figure 26). Linear accelerator can be synchronized to this system to delivered a gated treatment. The same system is used to sort four-dimensional images (see next section).

III.3.1.2.2. 4D-CT principle

Four-dimensional Computed Tomography (4D-CT) allows building N_s full series (e.g. 10) of three-dimensional (3D) CT images, each of them corresponding to a different *phase* of the breathing cycle of a patient (e.g. from 0% to 90% with 10% step). 4D-CT has been fully described in literature (Rietzel et al., 2005a, Rietzel et al., 2005b). It is performed using a specific acquisition mode of CT (cine) available on LightSpeed QX/i CT (General Electric Co., Waukesha, WI).

Figure 26 illustrates the principle of this acquisition mode. During a cine sequence (4D-CT) each slice of the object is exposed to X-rays during a duration T_d (cine duration), generally chosen 1 second longer than the breathing cycle (c) of the patient. For comparison, during an axial tri-dimensional CT acquisition (3D-CT), the exposition of a slice lasts only the time needed to reconstruct one image (i.e. T_r , the duration of a full rotation of the X-ray tube). Using the collected information for a slice, an image is reconstructed every T_i (cine interval). The number N_i of reconstructed images for each slice position is:

$$N_i = \frac{T_d - T_r}{T_i} + 1 \quad (\text{Equation III.1})$$

Then, the images are transferred to Advantage Windows console where they are processed using a specific software (Advantage4D). The RPM respiratory signal file (see previous section) is combined with the image series: all images are sorted according to their phases, and N_s 3D-CT series are generated according to the respiratory cycle (one for each reconstructed phase). If N_i is inferior to N_s , the images will be used more than once to reconstruct several series: e.g. an image corresponding to phase “3%” will be used for series 0% and 10%. If N_i is superior to N_s , some images will be unused. Thus, the system chooses automatically the best images to reconstruct the series according to their proximity to the targeted phase. We denote *phase tolerance* (%) the width of phase interval used to reconstruct a series.

Another important issue must be raised. The dose to the patient during a 4D-CT examination is linearly correlated to T_d . If all other parameters are constant, during an axial 3D-CT examination, the dose is proportional to T_r , the tube rotation, or in other words, the duration of irradiation per slice. In case of 4D-CT, this duration becomes T_d . Thus, during a 4D-CT exam, the dose to the patient depends on the patient’s breathing cycle and is T_d/T_r times higher (generally x4 or x5) than an axial 3D-CT exam. This has been checked in our

center by dose measurements (not presented here). Moreover, by decreasing T_i , it is possible to increase the number of images reconstructed for a same T_d and T_r (see Equation III.1), and then reduce the phase tolerance. This must be balanced against the two following considerations. First, in clinical routine, it is sometimes difficult to store a huge number of images because of disk space considerations. Moreover, it is not necessarily relevant to expand the number of reconstructed images, using the same collection of data. Indeed, two consecutive images of a same slice will have a part of common information due to the fact that they are built with the same CT projection. This common part is obtained from the following ratio:

$$\frac{T_r - T_i}{T_r} \quad (\text{Equation III.2})$$

III.3.1.2.3. Programmable servo motor

The principle of the phantom is based on the use of a motorized and programmable servo motor (IAI, Torrance, CA). The motor can be oriented vertically or horizontally to achieved antero-posterior (AP) or superior-inferior (SI) motion, respectively. A plastic platform is screwed on the top of the motor. This platform can carry different objects (up to 1 kg). The role of the platform is to place the objects outside of the motor plane. Thus objects can be imaged on CT without any artifacts due to metallic parts. The motor can perform mono-dimensional (1D) motions. Complex 1D motions can be achieved using a computer and a programming language (SEL). A computer is connected to the servo motor using an USB link. Motions are described as a sequence of couples (z_i, v_i) i.e. a position (mm) and a speed (mm/s) respectively. After reading a couple (z_i, v_i) the motor goes to position z_i at a speed equal to v_i . Then the system read another couple (z_{i+1}, v_{i+1}) , and so on. Sequences can be repeated as a loop to model a periodic motion. Thereby, analytic model as well as a real patient breathing can be implemented.

III.3.1.2.4. Motion implementation

Using this programmable motor, all types of motion could be implemented. The process was as follows. A curve shape was chosen and plotted. Then, an appropriate number of points (position and speed) was sampled from the theoretical curve. As the speed is constant between two points, the number of points must be sufficient to describe the complexity of the shape of the curve. The number of points was increased in regions of rapid changes but also in

regions with a very slow motion, very sensitive to speed uncertainties (see Figure 27). In the literature, breathing motion is usually implemented using the sinusoidal model of Lujan :

$$y = a.\sin^n\left(\frac{\pi}{c}t\right) \quad (\text{Equation III.3})$$

where n is a parameter equal to 1 (Rietzel et al., 2005b) or to an even number (Lujan et al., 1999) adjusted to reflect the difference of time spent between end-inhalation (EI) and end-expiration (EE) ; a is the peak-to-peak motion amplitude (cm) ; the initial position at end-expiration (EE) is 0 (except if $n = 1$ then minimum is $-a$) ; c is the duration (s) of the breathing cycle or duty cycle (if $n = 1$ the duration is $2c$); y is the position (cm) and t is the time (s). This family of models does not take into account that exhalation speed is lower than inhalation speed or, in other words, that breathing is asymmetric. It is known that inhalation corresponds to an active physiological phenomena, while exhalation is a passive and slower one (Mead and Loring, 1982, De Troyer and Estenne, 1984). Thus, we have preferred the following equation form:

$$y = a.\sin^n\left(e^{-\frac{\ln(\pi+1)}{c}t} - 1\right) \quad (\text{Equation III.4})$$

where n is not necessarily an integer. In this model, the duration of inhalation and expiration were approximately equal to one third (33.5%) and two third (66.5%) of the duty cycle c respectively (see Figure 28). If n , the shape parameter, was properly chosen, this equation described between $-c$ and 0 a realistic breathing cycle. The comparison between the motion obtained from this equation and clinical data will be part of another study.

Equation III.4 is not periodic but can be played as a loop using the servo motor. Parameters a , c and n of Equation III.4 were set to 3 cm, 5 s and 2 respectively, which is consistent with large clinical breathing cycle. One cycle of this analytic equation was sampled. Points of the curve (speed and position) were selected and implemented as a SEL sequence. Hereafter, this motion was denoted as *motion A*. As motion A was very regular, it did not show any variations of duty cycle or amplitude (EE or EI). Thus, we also have implemented a signal from a real patient. Eleven consecutive breathing cycles of a lung cancer patient, acquired with RPM system has been sampled. Hereafter, this motion is denoted *motion B*. Breathing cycle for motion B was not constant and ranged from 5.0 to 6.4 s. Sequence of motion A and motion B are illustrated in Figure 27.

After having implemented motions A and B, RPM marker was placed on the phantom, and its motion was recorded using the RPM system. The signal was then compared to the theoretical curves (Equation III.4 for motion A and RPM signal of the patient for motion B)

III.3.1.2.5. Lung tumor phantom

An example of object that was placed on the motor platform is a lung tumor phantom (see Figure 29). This phantom was a ping-pong ball filled with resin (radius = 20 mm, density = 1.02 g.cm^{-3}). The ball was placed at the centre of a cube of cork (volume = 1000 cm^3 , density = 0.24 g.cm^{-3}), specially designed with a spherical emplacement. Cork and resin were considered as equivalent to lung tissues and Gross Tumor Volume (GTV) tissue, respectively. Hounsfield Units (HU) of the cork cube and of the ball were measured to be -771 and -27 , with a Standard Deviation (SD) of 39 and 28 respectively. Similar phantoms were already used in previous studies (Giraud, 2000b, Engelsman et al., 2001a).

III.3.1.2.6. CT acquisitions

The center of the ball of the phantom was located at the CT isocenter. This position was defined as the rest position (no motion) and the origin of AP motion axis (EE). For all acquisitions, T_r was set to 1 second and slice width was 5 mm to be consistent with our clinical practice. CT charge was set to 100 mA and voltage was set to 120 kV. 3D-CT denotes a standard tri-dimensional (3D) helical CT. Several 3D-CT and 4D-CT series have been achieved varying T_d and T_i , without and with motion of the phantom (motion A or B). On all series, volume and AP limits of the ball were studied (see next paragraph). We have restricted our study to AP motion.

III.3.1.2.7. Phase tolerance

Each 4D-CT exam consists of ten 3D-CT exams corresponding to ten different phases. The phase tolerances, i.e. the width of the phase window needed to reconstruct CT series, were noted and analyzed. For “motion A”, 4D-CT exams were performed with different values of T_d : 4, 5, 6, 7 and 10 s ($T_i = 0.5\text{s}$ and $T_r = 1\text{s}$) and one with $T_i = 0.1\text{s}$ ($T_d = 4\text{s}$ and $T_r = 1\text{s}$). This last series was used to check if a small value for T_i can compensate for a too small T_d . For “motion B”, corresponding values of T_d were 4, 6 and 10s ($T_i = 0.5\text{s}$ and $T_r = 1\text{s}$).

III.3.1.2.8. Volume

On each series (3D-CT and 4D-CT acquisitions), the ball was automatically segmented using thresholding tool on an Advantage Window workstation (General Electric Co., Waukesha, WI). To extract the ball from the cork, threshold values were set to arbitrary values (-503 ; $+779$ HU). Volume was then computed automatically and compared to the geometrical volume of the ball (33.51 cm^3). First this operation was performed on 3D-CT with motion A, motion B, and without any motion (3 series each). Mean value and Standard Deviation (SD) was computed. Then, the ball volume was also computed for the ten phases of 4D-CT series using motion A. Three values of T_d were used: 4, 6, and 10s ($T_i = 0.5\text{s}$ and $T_r = 1\text{s}$).

III.3.1.2.9. AP limits

One 3D-CT and two 4D-CT series ($T_i = 0.2\text{s}$ $T_r = 1\text{s}$ $T_d = 6\text{s}$ and 3s) were acquired during motion A. The series with a small value of T_d (3s) was achieved to see the behavior of 4D-CT when T_d is smaller than the breathing cycle. AP limits of the ball were noted using a lung visualization level and window ($W/L = -600/1600$). These limits, in the coordinate system of the CT room, were compared to the theoretical position extracted from the programmed SEL sequence. The ball diameter was derived from the AP limits and also compared to the real value (40 mm).

III.3.1.2.10. Merging series

Finally, to evaluate the possibility of contouring a consistent ITV using 4D-CT for a gated or non-gated treatment, we have studied volumes on series created by merging several phases. On a 4D-CT ($T_d = 6\text{s}$, $T_i = 0.5\text{s}$, $T_r = 1\text{s}$) merging was achieved by using two different tools: Maximum Intensity Projection (MIP) and Average projection (AVE). Series resulting from merging phases 40% + 50% + 60% and 30% + 40% + 50% + 60% + 70% were denoted *Small Window at End Expiration* (SWEE) and *Large Window at End Expiration* (LWEE) series respectively. Other series were created at End Inspiration: SWEI (90% + 0% + 10%) and LWEI (80% + 90% + 0% + 10% + 20%). These series allowed to model a gated treatment with two widths of gating window (20% and 40%) centered at extreme phases of breathing cycle (EE and EI). A series created by merging all series (from 0% to 90%) was also reconstructed to model a non gated treatment. Volumes of the ball on these merged series were computed and compared to a theoretical ITV (ITV_{th}) computed using the following equation:

$$ITV_{th} = \frac{4}{3}\pi r^3 + L.\pi r^2 \quad \text{Equation III.5}$$

where r was the radius of the ball and L is the ball excursion within the corresponding gating window. This simple formula gave the volume of a shape composed of a sphere plus a cylinder with the same radius (see Figure 30). L was deduced from the programmed sequence.

III.3.1.3. Results

III.3.1.3.1. Motion acquisition using RPM system

Figure 31 shows the motions (A and B) achieved by the motor, and acquired with RPM system. Motion A and motion B were compared to the expected signals (i.e. analytic programmed curve and RPM signal of a real patient respectively). Time scales have been matched using a particular point (i.e. the first EI). Motion A was well reproduced and the discrepancy between the RPM file and the programmed sequence was smaller than 1 mm. For motion B, the sampling rate used to program the sequence was not high enough to reproduce quick variations observed for the patient at EE. Actually some of these variations were due to the fact that the RPM camera, screwed on CT couch, vibrated when the couch moves. Thus, we assumed that motion B modeled a realistic chest motion.

III.3.1.3.2. Phase tolerance

We have analyzed the phase tolerance used to reconstruct 4D-CT series. Figure 32 shows the phase tolerance obtained for different cine durations T_d (T_r was 1s and T_i was 0.5s). Phantom was animated with the motion A. For this motion, the duty cycle c was constant and equal to 5 s. The phase tolerance was between 5 and 10% as long as T_d was superior to c . The dwell time of 4D-CT on each slice of the object was then larger than the duty cycle. However, when the entire coverage of the duty cycle was no more achieved, the phase tolerance are much larger and unacceptable: the mean on all reconstructed phase was 18% (range 5-37%) for $T_d = 4$ s. The resulting lack of data cannot be compensated by decreasing T_i and consequently artificially multiplying the number of images. On the same figure we have plotted the phase tolerance of a series with $T_d = 4$ s and $T_i = 0.1$ s. The values were still unacceptable (mean 16% range 0-35%) in spite of the fact that this series contained 31 images per slices (see Equation III.1).

Figure 33 shows the phase tolerance obtained for motion B that presented a non-constant breathing cycle duration (5.0 – 6.4 s). The tolerance was acceptable if T_d was 10s (mean 8% range 5-18%), and unacceptable if T_d was 4s (mean 37% range 34-43%). In clinical routine, T_d would be set at 6s for this patient. Then, the phase tolerance would be large (mean 19% range 5-39%) but acceptable at EE (phase 60%) or EI (phase 0%): 19% and 15% respectively.

III.3.1.3.3. Volume

Volume of the ball measured on three repeated 3D-CT with and without motion is reported on Table 1. Mean values of the volume were slightly larger in presence of motion and standard deviations (SD) were also larger. Mean values (\pm SD) were $34.1 \pm 0.1 \text{ cm}^3$, $35.8 \pm 1.6 \text{ cm}^3$ and $34.9 \pm 0.7 \text{ cm}^3$ for the phantom at rest, animated with motion A and with motion B, respectively. It must be noticed that the volume error is not correlated with image quality. Figure 34 shows sagittal reconstructions of helical 3D-CT of the phantom during motions A and B. Images were strongly degraded by the movement but the error on volume measurement was only 10.9% and 4.1% for motions A and B, respectively.

When using 4D-CT, the volume of the ball reconstruction was strongly dependent on the phase. Figure 35 shows the error on the ball volume measured for different phases of several 4D-CT examinations. When T_d is large enough, a clear correlation between the absolute value of the speed of the object (plotted on the same figure) and the apparent volume appears. Speed was computed using the SEL sequence (average on the corresponding 10% phase interval). At mid-inhalation (phase 80%), speed and error on volume assessment were maximum. For a small value of T_d (4s), the error on the volume was smaller. However, this did not indicate that the image quality was better. Actually, large phase tolerance lead to important inconsistency of reconstructed ball position from slice to slice as illustrated in Figure 36.

III.3.1.3.4. AP limits

Figure 37 illustrates the anterior and posterior limits of the ball during motion A for different CT acquisitions (3D and 4D-CT) in the CT coordinate system (origin was the isocenter). The theoretical motion, i.e. based on the programmed position of the ball during motion A, was also plotted. Limits on 3D-CT were of course invariant with the motion. Errors on the position assessment of two equivalent points (anterior and posterior limits of the ball)

were very different and thus were not consistent. Consequently diameter of the ball was strongly overestimated on 3D-CT (+41% compared to the real diameter).

4D-CT acquisitions gave a more consistent position of the ball during its motion. For a chosen set of parameters ($T_d = 6s$), the error on the position of anterior and posterior limits ranged from 0.4 to 10.6 mm for all phases, but only from 0.4 to 2.6 mm for extreme phases of the breathing cycle (phase 0% and 60%) generally chosen for treatment. The diameter of the ball was overestimated of 0-41% during the breathing cycle, but this overestimation was smaller than 2% for these two extreme phases. In this figure, vertical error bars plotted on the theoretical curve, represent the distance covered by the ball in 1 second (duration of acquisition of one image). When T_d was 6s, the apparent position of the ball on 4D-CT was within these limits in almost all cases. When T_d was too small (3s, squares on the figure), the reconstructed position was not within these error bars anymore.

III.3.1.3.5. Merging series

Several series from 4D-CT have been merged to create new series. AVE and MIP algorithms have been used. Figure 38 shows as an example the result of merging all phases (0% to 90%) of a 4D-CT of the moving phantom (motion A). Figure 39 shows the apparent volume of the ball extracted from merged series of 4D-CT. “All phases” series corresponds to the merging of all phases (10 phases) illustrated on Figure 38. Compared to the theoretical ITV_{th} for all these series, the error on volume assessment ranged from -40% to -9% for AVE algorithm and only from -3% to 12% for MIP algorithm.

III.3.1.4. Discussion

We have developed a powerful tool, allowing various tests for Quality Control in 4D radiotherapy. Several objects can be placed on the platform. Motion is linear and can be achieved in AP or SI direction or along an oblique direction. Although the possibility to simulate 3D trajectories could be thought as being more general and representative of the clinical reality, we decided to investigate only linear motion which facilitates the quality assessment. A 3D motion of our phantom would have for consequence to mix the different types of artifacts, and to compromise the conclusions.

Rietzel *et al.* have extensively studied with a similar approach the case of a SI motion (Rietzel et al., 2005b). In presence of SI motion, the main source of artifacts is due to the fact that a point of an object can move from a slice to the other. Then, if the SI motion is important

the typical artifacts are the separation of a small objects into independent structures or the spiral shaped blurring on axial images (Chen et al., 2004).

This work was focused on artifacts observed on CT images in presence of AP motion. For a complex 3D motion, resulting artifacts would be a combination of SI specific and AP specific artifacts. For a motion along AP direction, CT image can be affected by two effects: blurring due to motion of the object during a tube rotation at a given table position (intra-slice artifact) and AP position error from slice to slice (inter-slices artifact) as it is illustrated for example on Figure 36. Notice that for our four-slices CT scanner, four consecutive slices have the same phase, and there is no inter-slices artifacts for these four slices. Intra-slice and inter-slices artifacts are discussed in the two following paragraphs. In this work, artifacts are to be understood as problems either in the accurate assessment of the absolute position of a point or in the quality of the shape rendering of an object.

Intra-slice artifacts depend on the speed of the object during the acquisition. These artifacts deteriorate image quality of the object by increasing its apparent size and decreasing the HU of part of it. They are of the same nature than the partial volume effect, well known by radiologists. In that case, volume obtained by automatic segmentation becomes very sensitive to the chosen thresholds (Chen et al., 2004). These artifacts can be reduced by increasing the speed of source rotation. From this point of view, T_r should be set at its minimum value. Compared to an axial 3D-CT, 4D-CT does not reduce intra-slice artifacts, because the duration used to acquire one image (T_r) is the same for both sequences. However, 4D-CT allows to sort and select images at the phases where this effect is minimized by a relative immobility: EE or EI. Apparent volume of the object is a pertinent indicator of intra-slice artifacts. Figure 35 shows clearly that the volume error is strongly correlated to the speed of the object. This error is minimum for EI (phase 0%) and EE (phases 50% and 60%). Volume of the same ball measured 3D-CT series is not overestimated (Table 1), even if the image quality is poor (Figure 34). Indeed, 3D-CT images are more degraded by inter-slices artifacts, and the benefits of 4D-CT are linked to this second source of image degradation.

Inter-slices artifacts are due to the fact that the different images of a CT series are not acquired at the same phase of the breathing cycle. For a 3D-CT, object reconstruction is performed from images acquired at randomly selected phases as illustrated on Figure 34. 4D-CT allows object reconstruction for individual phases if a small phase tolerance is used. Knowing the breathing cycle duration (c), T_r , T_d and T_i have to be properly set, to avoid a lack of data that leads to important object distortions (Figure 36). Volume is not a good indicator

for these inter-slices artifacts. Overestimation of the ball volume was only 2.6% on Figure 36 and 10.9% and 5.4% on images of Figure 34. In this work, the absolute position of a moving object on CT series has been investigated. Figure 37 shows that inter-slices artifacts can be reduced by using 4D-CT. Value of T_d should be large enough to insure a complete coverage of the whole breathing cycle. Generally T_d is chosen as $(c + T_r)$.

Inter-slices artifacts can also be observed in case of irregular breathing, i.e. when breathing cycles have not the same amplitude (e.g. motion B). Then, two images can have the same phase value even if the position of the object was different during the acquisition. This last source of error can be controlled by plotting phase vs. amplitude of the respiratory signal as proposed by Rietzel *et al* (Rietzel et al., 2005b). Inter-slices artifacts can also be minimized if patient breathing is more reproducible. This can be achieved by using audio and video instructions (Mageras et al., 2001), and/or by performing one or several patient training session (Kini et al., 2003).

Merging several CT series at different phases seems a pertinent way to obtain the volume and the shape of the trajectory of an object in motion. This can be helpful to plan a treatment with or without gated irradiation. In absence of gated treatment, all phases can be merged to create the ITV from the union of the 10 GTVs. Such a solution is being used in clinical cases (Underberg et al., 2004). More recently, Letter *et al.* have shown that these personalized ITVs allow to spare significantly OARs, compared to ITV created using an empiric motion margin (Leter et al., 2005) (the study was based on 10 patients). For this purpose, the MIP algorithm gives a better evaluation of volume and shape than the AVE algorithm (Figure 38 and Figure 39). As MIP overestimates HU values of the media, AVE algorithm could be used to create a series for dose computation. In the case of gated treatment, we use currently the MIP algorithm to create an ITV corresponding to the residual motion within the gating window. Generally, we merge series at phases 90%, 0% and 10% (SWEI) to create a plan that will be used for a treatment with a gating window of about 20-30 % centered on EI of the patient. It must be noticed that this definition of ITV is not consistent with ICRU recommendations (ICRU, 1978, ICRU, 1993, ICRU, 1999) since it does not take into account the microscopic extensions of the visible GTV. Actually one can discuss whether the margin for microscopic extension should be added before or after taking into account the internal movement of the GTV.

III.3.1.5. Conclusion

A multi-usage programmable device based on the use of a servo motor has been developed for quality control of 4D imaging and treatment. Indeed, this programmable motor could be used both for image acquisition like in this work or for treatment verification (e.g. using portal imaging or dosimeters). Two complex 1D respiratory motions have been implemented: an original analytic model and the reproduction of the real motion of a patient's chest. A lung tumor phantom has been constructed and attached to this device to investigate CT performances in presence of these motions. The reconstructed volume and position of the tumor on 3D and 4D-CT were compared to real values. Volume and position have been shown to be good indicators for the assessment of intra-slice artifact and inter-slices artifacts respectively. Different parameters of 4D-CT acquisitions have been discussed and the following rules were validated. T_r , the duration of a tube rotation, should be set as small as possible, which could necessitate higher settings for the mAs to keep a large signal-to-noise ratio. The cine duration (T_d) should be set at $c + T_r$. In these conditions the accuracy of 4D-CT for the assessment of the absolute position of a point has been found to range from 0.4 to 2.6 mm for extreme phases of the breathing cycle (phase 0% and 60%). Using such guidelines allows making sure that the geometrical accuracy will be better for clinical situations where the motion amplitude is smaller. Particular attention should be paid to the value of T_d , which determines the dose to the patient. T_r , the cine interval, can be chosen as small as possible. But this increases the number of images to store. Finally, using 4D-CT we have proposed a methodology consisting in merging GTV images to create an ITV for gated or non-gated treatment.

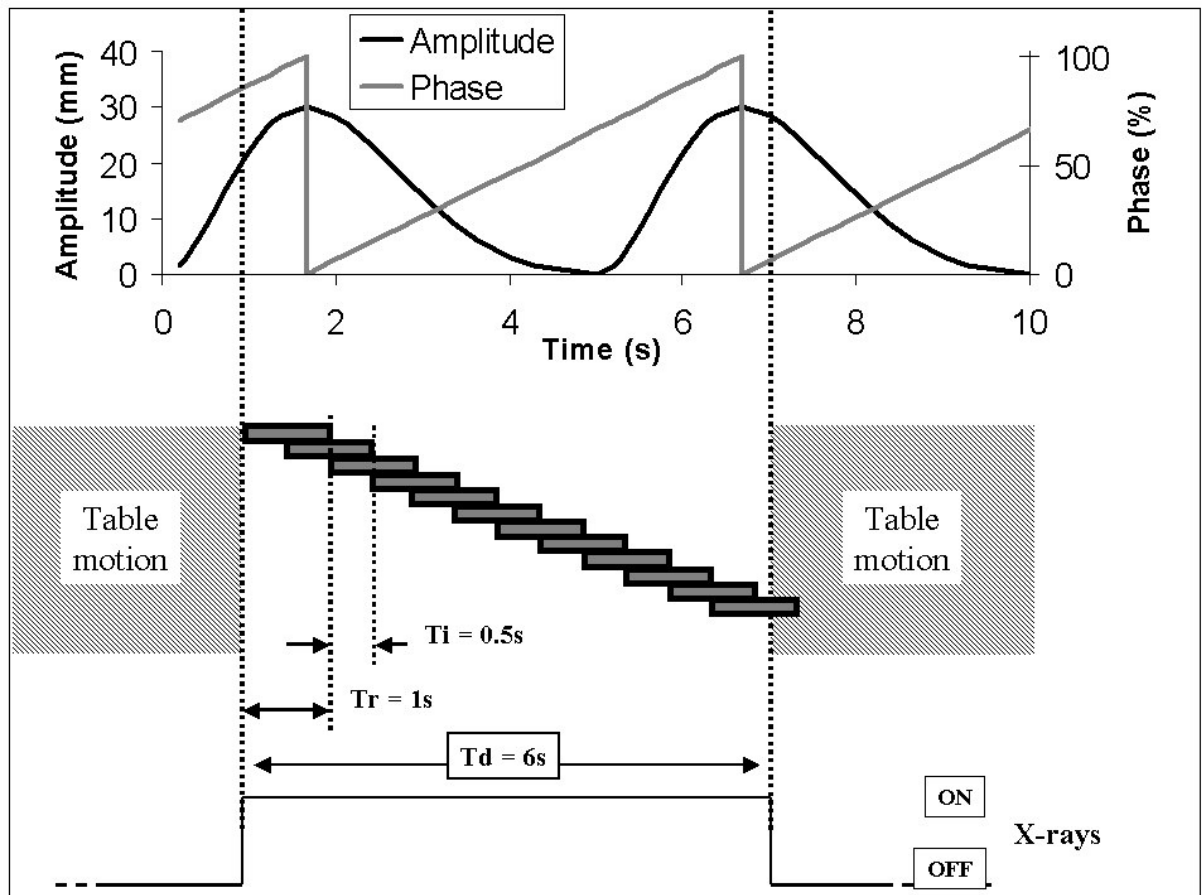


Figure 26: Principle of acquisition of one slice using 4D-CT. T_d , T_r , and T_i are set as an example to 6s, 1s and 0.5s respectively. On top of the figure, amplitude and phase of a typical breathing signal acquired by RPM are plotted versus time. On bottom of the figure every little rectangle (solid) represents one image acquisition. In this configuration, 11 images can be fully reconstructed during cine duration (T_d). After this sequence, the table moves to next position. A little rectangle can represent more than one image in case of multi-slices CT.

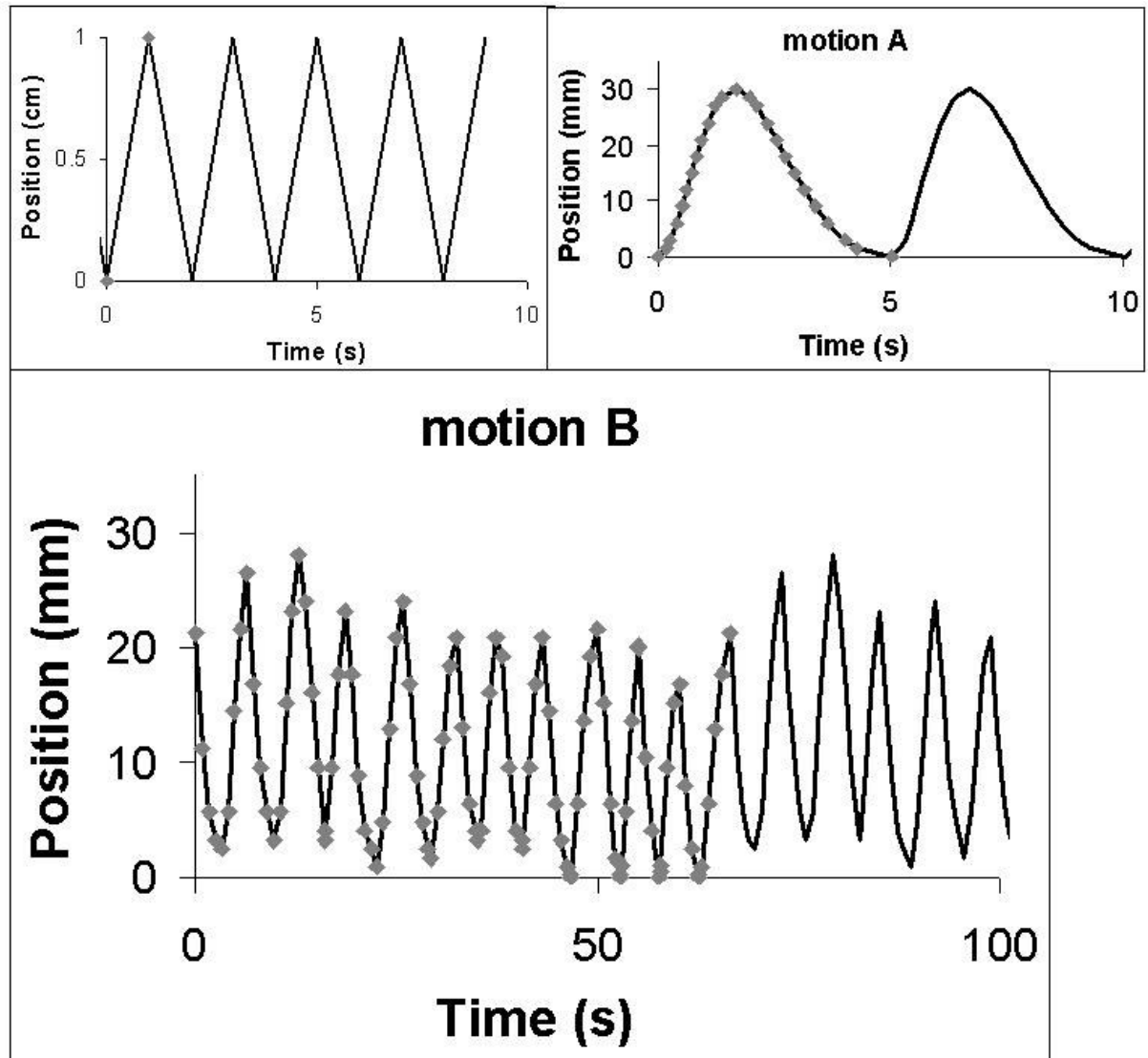


Figure 27: Examples of implementation of different periodic motions. The number of points (diamonds) that need to be sampled depends on the complexity of the chosen curve (solid line). Only 2 points can describe a simple loop at constant speed (top left). Twenty-three points can describe a more realistic motion (top right). Ninety-six points describe a multi-cycle sequence (bottom), reproducing a real respiratory pattern of a patient, with different peak-to-peak amplitudes. All sequences are repeated (loop) to insure a continuous motion. The last two sequences are denoted motion A and motion B, respectively.

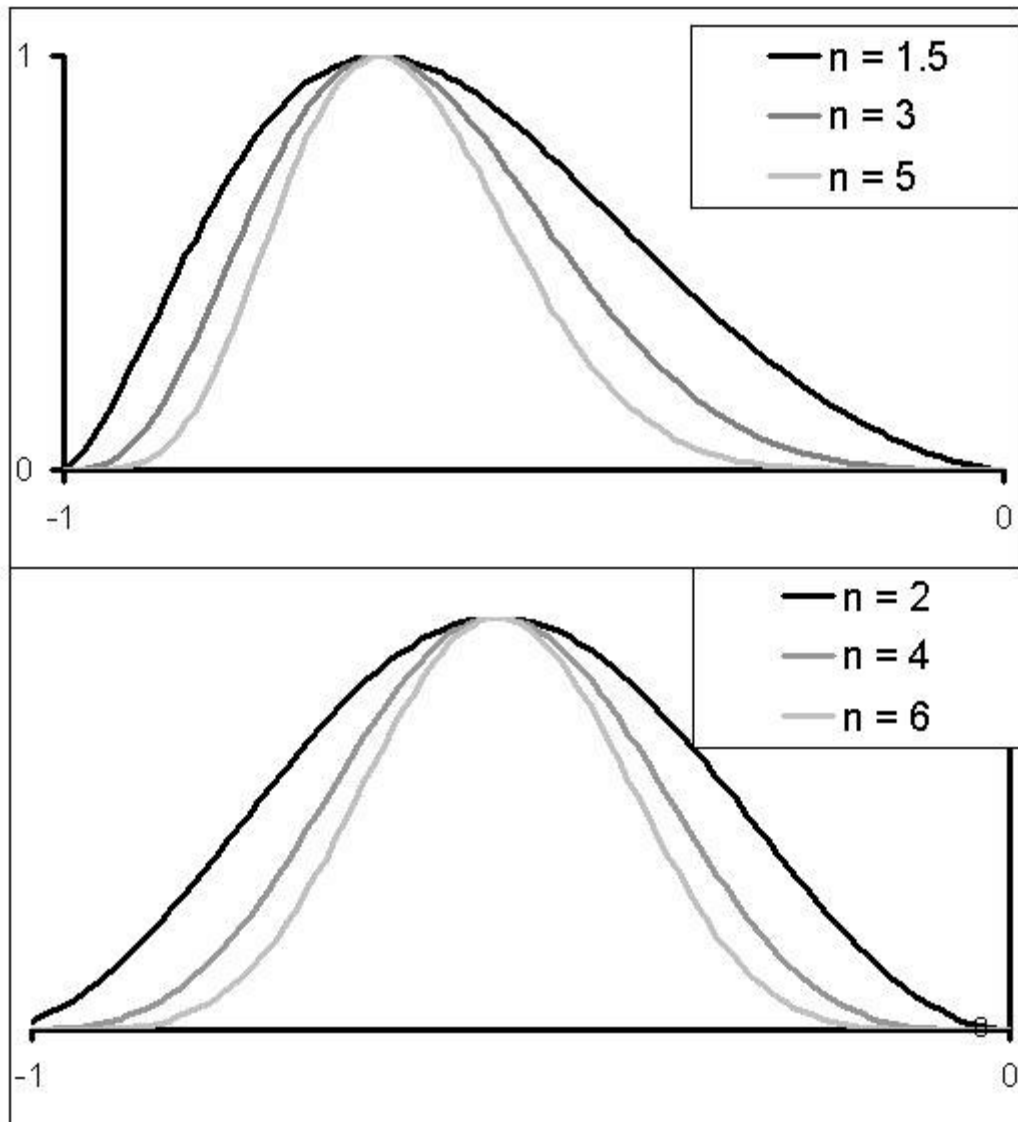


Figure 28: Shapes of our model for 3 different values of parameter n (top). Lujan model is plotted for comparison (bottom). Maximum amplitude is approximately for $x = -2/3$ for our model and -0.5 for Lujan model. In these figures $a=1\text{cm}$ and $c = 1\text{s}$.

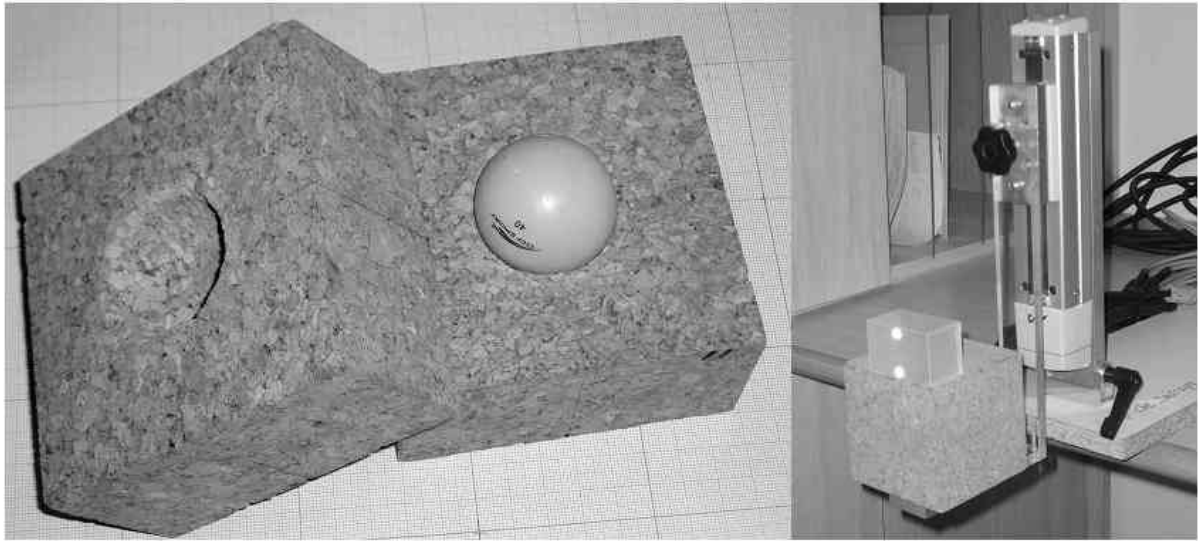


Figure 29: The lung tumor phantom is a ping-pong ball (radius is 20 mm) filled with resin, placed inside two half-cubes of cork with a spherical emplacement (left). The phantom and RPM marker are placed on the motor platform (right).

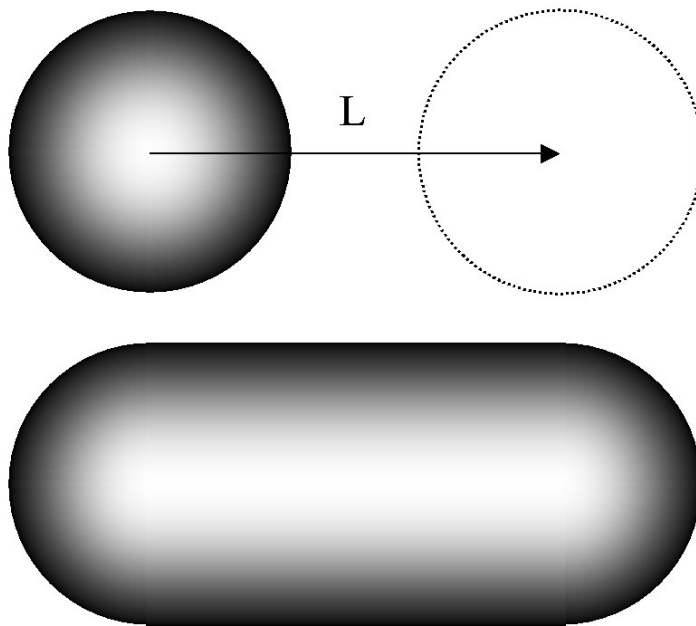


Figure 30: Representation of the theoretical volume of a moving sphere. If the excursion of the sphere is L (top), the volume of the obtained shape (bottom) is given by Equation III.5.

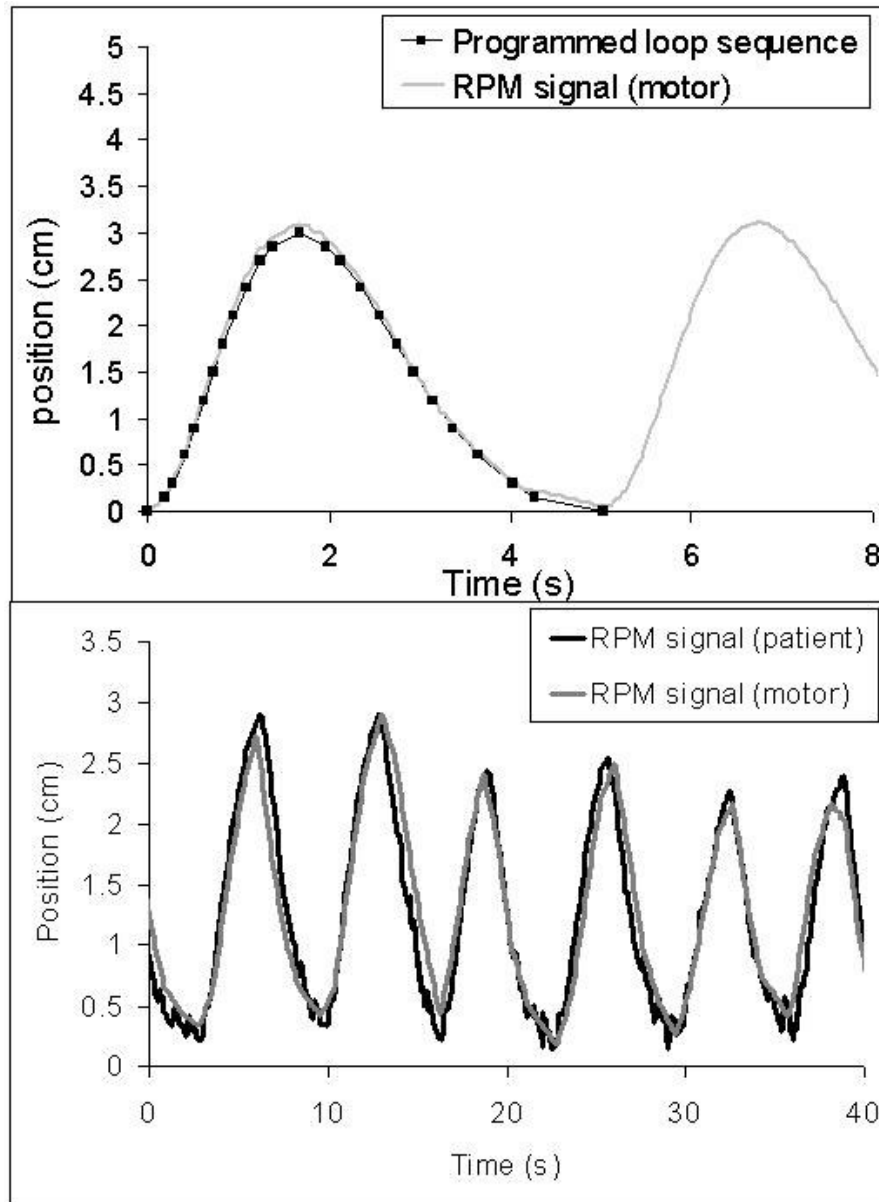


Figure 31: Comparison of the programmed motion A (sequence of points) and the corresponding acquired RPM signal using the motor (top). For motion B, RPM signal of the motor is compared to the RPM source acquired with a patient (bottom).

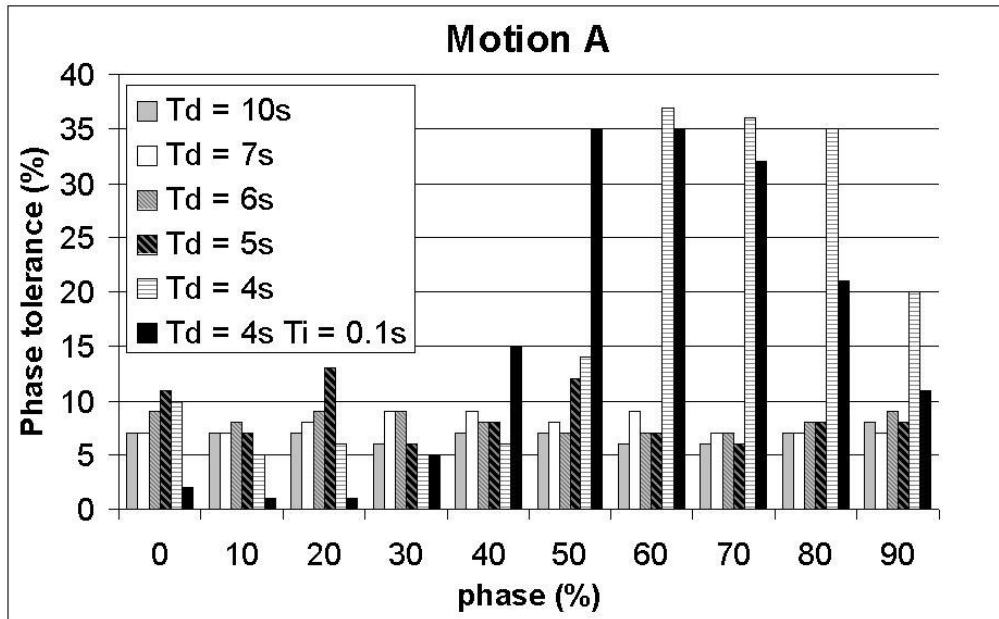


Figure 32: Phase tolerance used to reconstruct 4D-CT series for different cine duration T_d . Programmed motion was motion A with a duty cycle $c = 5$ s. Rotation of tube T_r was 1 s and cine interval T_i was 0.5 s except for the last series ($T_i = 0.1$ s).

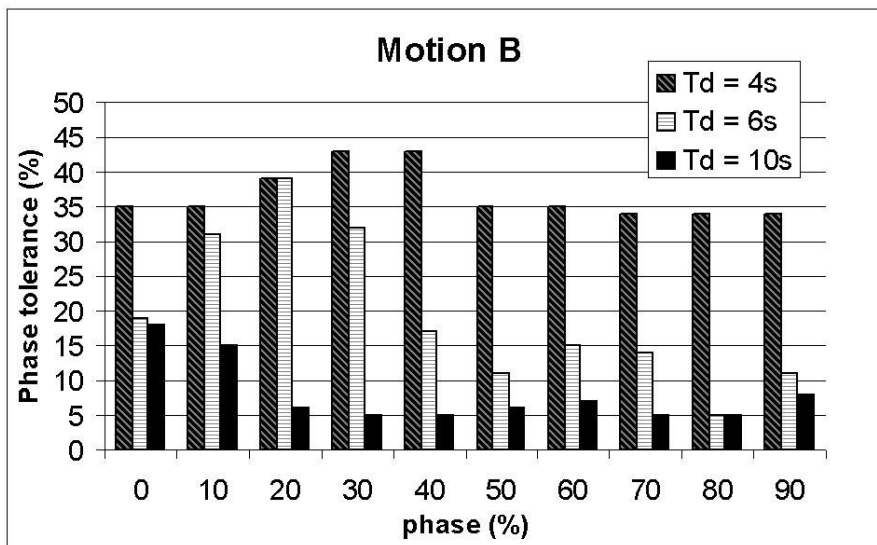


Figure 33: Phase tolerance used to reconstruct 4D-CT series for different cine duration T_d . Programmed motion was motion B. For all series $T_i = 0.5$ s, $T_r = 1$ s.

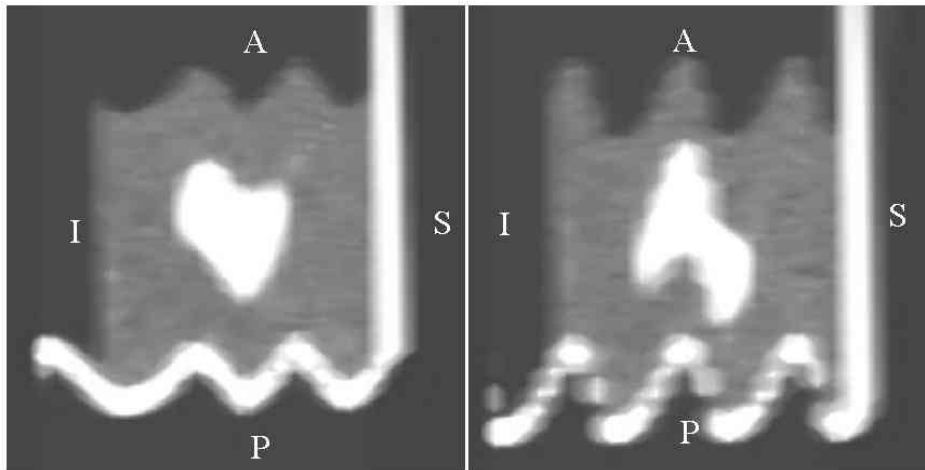


Figure 34: Sagittal reconstruction of the phantom using helical 3D-CT for motion A (left) and B (right). Image quality is poor and shapes of motion curves can be clearly seen on the shape of the horizontal platform (white part).

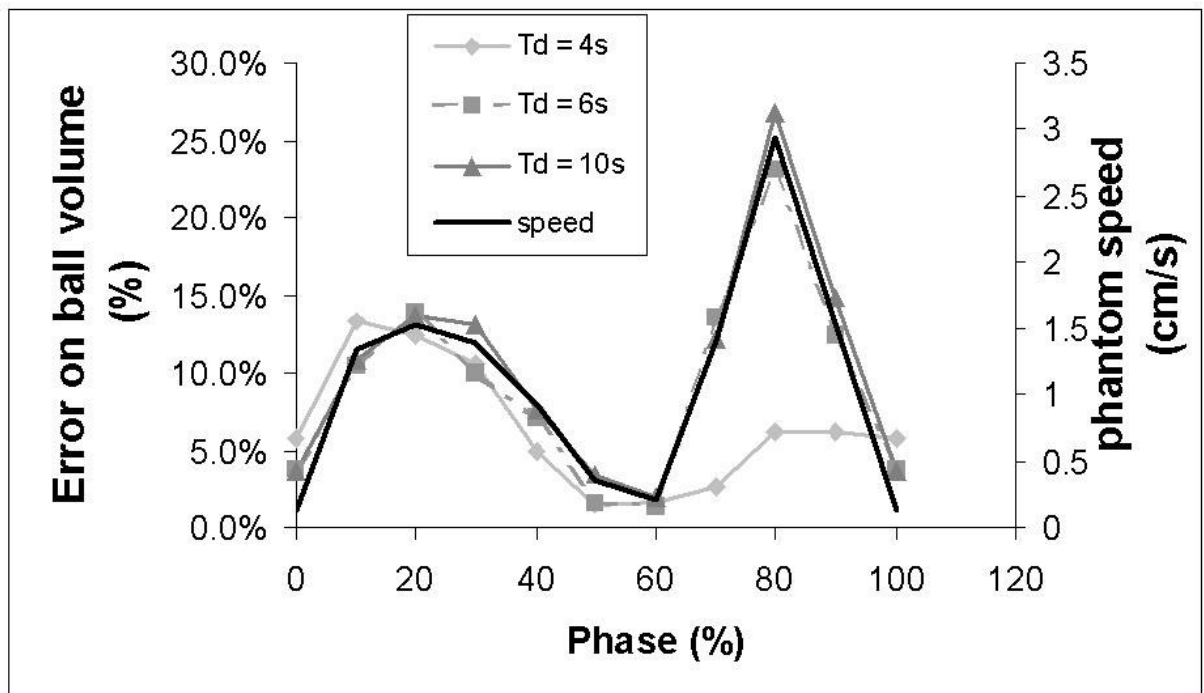


Figure 35: Error on ball volume assessment using 4D-CT during motion A, compared to the real volume. For all series $T_r = 1$ s and $T_i = 0.5$ s. Corresponding speed of the phantom is also plotted.

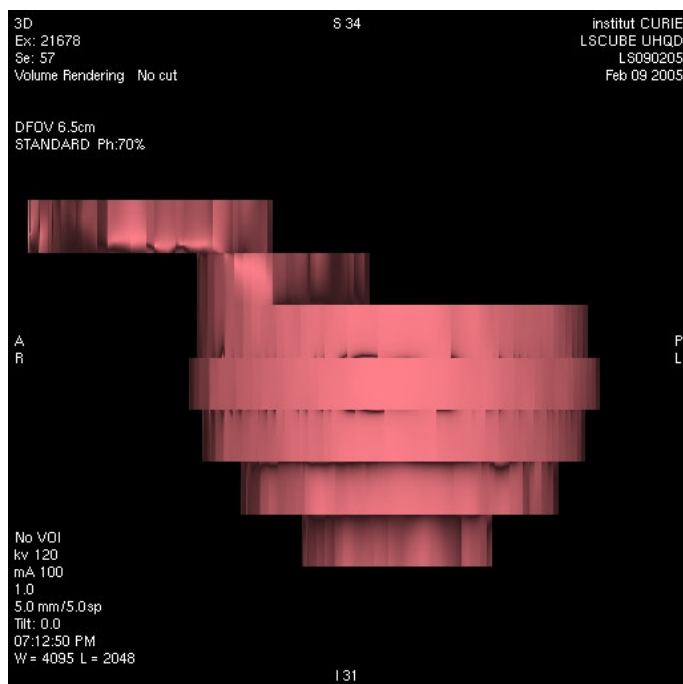


Figure 36: Volume rendering of the ball on 4D-CT at phase 70% (motion A). $Tr = 1$ s, $Ti = 0.5$ s $Td = 4$ s. Td value is too small, and large incoherence between the different slices are observed.

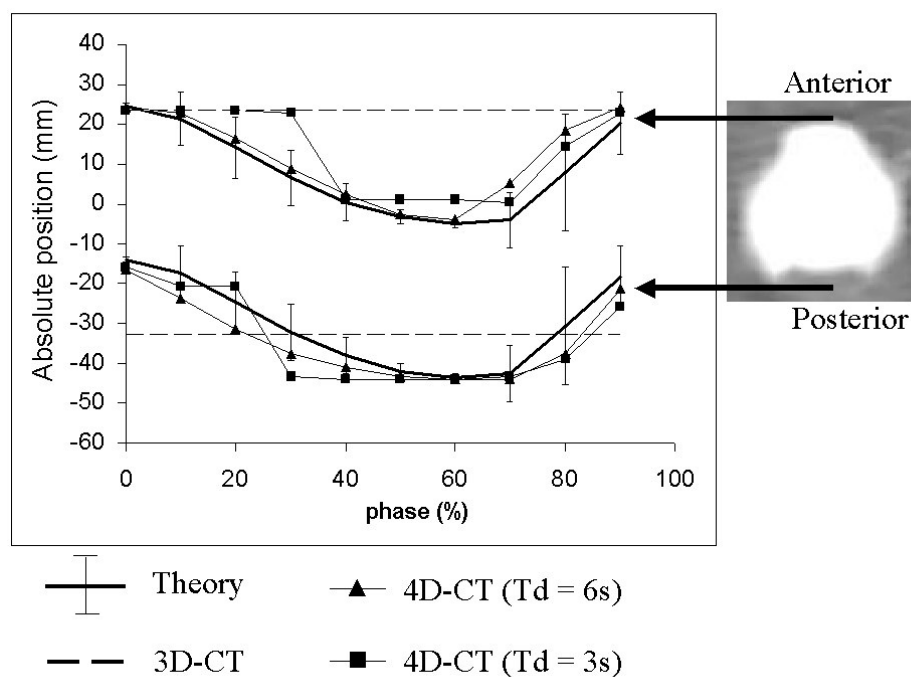


Figure 37: Anterior (top) and posterior (bottom) limits of the ball during motion A. Solid and thick lines represents the programmed sequence. The distance covered by the ball during 1s for each phase is represented by vertical error bars. Dashed lines represent limits of the ball on a standard helical 3D-CT (non variant with the phase). Two 4D-CT exams (triangles and squares) are plotted for $Ti = 0.2$ s. Td is equal to 3s (squares) and 6s (triangles).

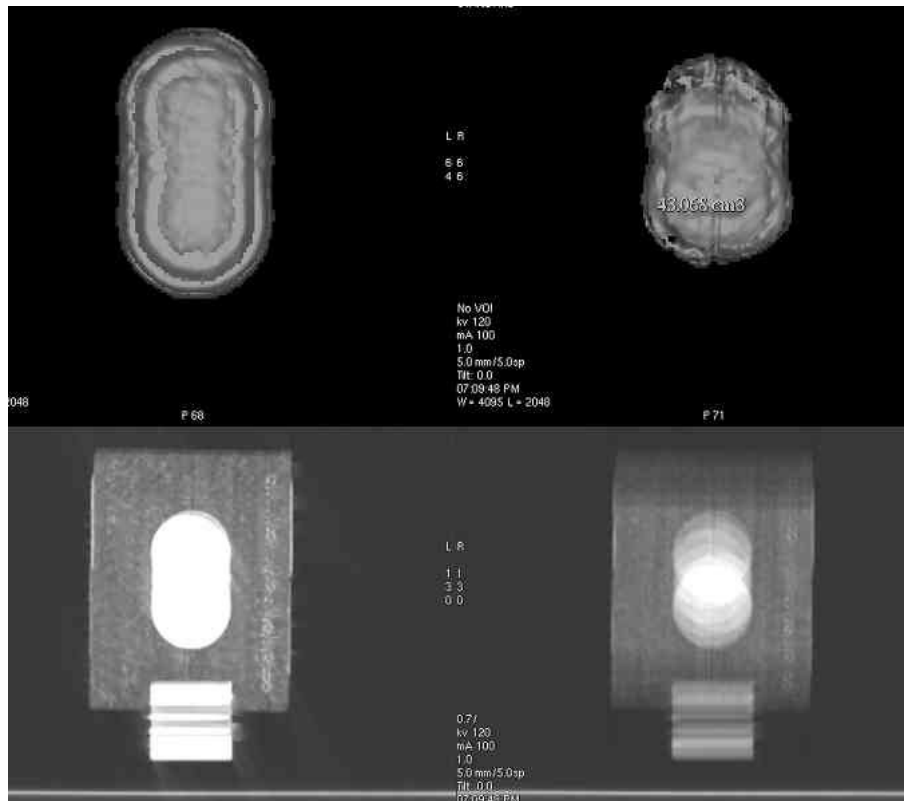


Figure 38: Volume rendering of the ball (top) and central axial slice of the phantom (bottom) during motion A. Images are obtained by merging all the phases of a 4D-CT (10 phases) using two different algorithms: MIP (left) and AVE (right). Acquisition parameters were $T_d = 6s$, $T_r = 1s$ and $T_i = 0.5s$.

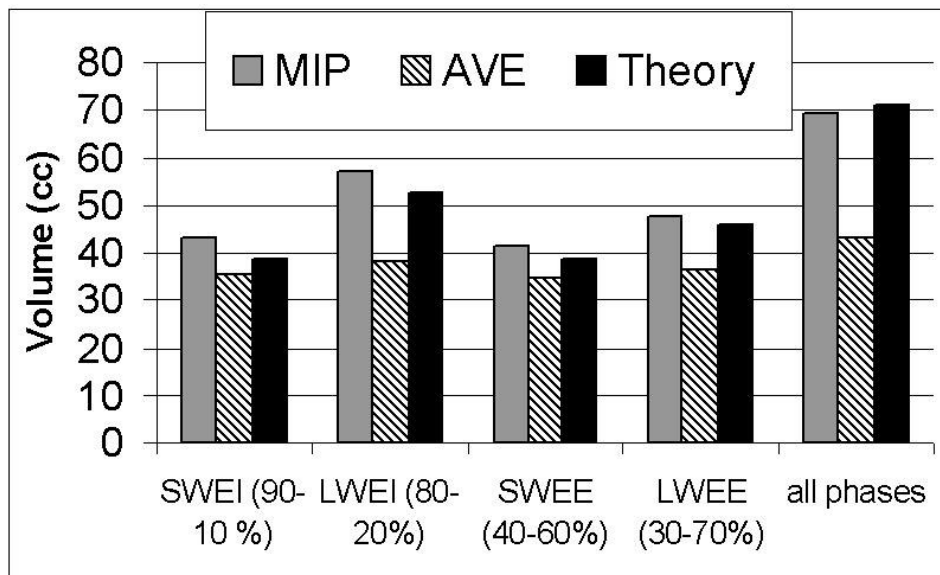


Figure 39: Apparent volume of the ball extracted from merged series of 4D-CT. Series representing small and large window centered on inspiration and expiration have been reconstructed. “All phases” series corresponds to the merging of all phases. Theory (see Figure 30), is also plotted for comparison. SWEI, LWEL, SWEE and LWEE = small and large window centered at end-inhalation and end-expiration, respectively.

Ball volume on 3D-CT	No motion	motion A	motion B
1	34.2	34.0	34.1
2	34.1	36.2	35.3
3	34.0	37.2	35.3
Mean \pm SD	34.1 \pm 0.1	35.7 \pm 1.6	34.8 \pm 0.7
Error on volume (%)	1.8%	6.7%	4.1%

Table 1 : Volume of the ball (cm³) on different 3D-CT acquisitions. Error is defined as the relative difference compared to the geometrical volume of the ball (33,5 cm³).

III.3.2. Forme de l'objet reconstruit en scanner 4D

Ce travail a fait l'objet d'un article soumis dans *Cancer Investigation* qui fait suite.

Assessment of four-dimensional CT performances for radiation therapy

Luc SIMON, M.Sc, Philippe GIRAUD, MD, PhD, Vincent SERVOIS, MD, Jean-Claude ROSENWALD, PhD

From the Departments of Radiotherapy (L.S., P.G., J.-C.R.) and Medical Imaging (V.S.), Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

Grants:

Supported in part by Grants "STIC 2003" from the French Minister of Health and from "La Ligue Contre le Cancer – Comité de Paris" and Dosisoft S.A. (Cachan, France).

Acknowledgements: The authors would like to thank J.P. Lacomme, J.Y. Kristner, A. Rousseau and T. Lemoine for technical support and Eike Rietzel for his contribution to the design of Figure 41.

Manuscript type: Technical developments

Word count: 3360

Abstract: Objectives: Four-dimensional CT (4D-CT) is presented and its ability to reduce artifact for gated-radiotherapy of lung cancer is assessed on phantom. Reproducibility of the acquisition is evaluated for 11 patients. **Materials and Methods:** 4D-CT and 3D-CT series of a home-made *breathing* phantom and of 11 patients were acquired and analyzed. For all acquisitions of the phantom, artifact due to motion was measured on sagittal reconstructions. Clinical reproducibility was assessed by comparing on two 4D-CT series of each patient the diaphragm position and the lung volume. **Results:** Compared to 3D-CT, the motion artifacts measured on phantom images were strongly reduced (up to -98%). For the 11 patients, mean differences between two consecutive 4D-CT of the diaphragm position and of the lung volume were 2.6 mm and 3.0% respectively. **Conclusions:** Compared to a standard 3D-CT, a large benefit for the accuracy of tumor targeting in radiotherapy planning is expected by using 4D-CT. This technique could help to increase the treatment dose to the tumor and sparing healthy tissue.

Keywords: 4D-CT ; breathing ; dynamic phantom ; thorax ; motion ; breathing ; gating ; radiotherapy

III.3.2.1. Introduction

Patient normal breathing can lead to organ motions up to several centimeters, when they lie within or close to the lung. This could happen for liver, lung and breast tumors (Goitein, 2004, Langen and Jones, 2001, Ford et al., 2002, Giraud et al., 2001a, Giraud et al., 2003, Davies et al., 1994). For lung radiotherapy the beam-on time is typically around 10 to 20 seconds for each beam orientation. For such duration the targeted tumor moves across the treatment field. If the treatment plan is based on static images without taking into account this motion, this could lead to under-dosage of the target or over-dosage of surrounding normal tissue. To make sure that the tumor is adequately covered, the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) has recommended to define a larger volume called Planning Target Volume (PTV) which accounts i) for the microscopic disease extension not visible on images, ii) for the patient set-up uncertainty and iii) for internal organ motions (ICRU, 1999). The resulting PTV, obtained from the combination of margins relative to each of these uncertainties, involves a significant volume of normal tissue and is likely to increase the overall complication probability (Emami et al., 1991, Kutcher et al., 1991, Burman et al., 1991).

To increase the prescribed dose, and thus the local control of unresectable non small cell lung cancer (NSCLC), these margins have first to be reduced. To achieve this goal, new hopes are coming from high tech developments and from the increasing interaction between Radiology and Radiotherapy departments (Ling et al., 2004). Registered Computer Tomography (CT) and Positron Emission Tomography (PET) images could help to distinguish tumor from atelectasis and to detect unsuspected nodal disease (Bradley et al., 2004). Reproducibility of the patient set-up is achieved by using advanced patient positioning devices (Verhey, 1995, Bentel et al., 1997).

In the recent years, numerous methods have been proposed to manage respiratory motion during the radiotherapy treatment. The simplest method consists in achieving the treatment during a single breath-hold monitored by a specific spirometer. The same spirometer is used for both patient data acquisition (CT images used to plan the treatment) and treatment itself (Rosenzweig et al., 2000, Remouchamps et al., 2003a, Barnes et al., 2001, Zhang et al., 2003, Wong et al., 1999, Garcia et al., 2002a).

Another approach, the gated radiotherapy, consists in treating the patient with an intermittent irradiation, synchronized with breathing. This is technically achieved by using lasers (Tada et al., 1998), internal (Imura et al., 2005, Shirato et al., 2000) or external markers (Vedam et al., 2001) as surrogates of the respiratory motion. The patient is then treated at a chosen phase of his natural breathing, e.g. at end-inspiration (EI).

For the gated radiotherapy, a CT series of images, representative of the state of the thorax at this phase, is needed to plan the treatment. This work describes the principle of the four-dimensional CT (4D-CT) method used in this goal in our centre. 4D-CT allows obtaining images of the patient at different phases of his breathing and thus adding to the usual three dimensions (x, y, and z) the time information. To assess the benefits of 4D-CT, compared to 3D-CT, and its ability to reduce the motion artifacts, we developed a motorized phantom and acquired images of a moving object, animated with a realistic antero-posterior (AP) motion. Moreover, benefits of the system were studied in clinical conditions: for 11 patients, two 4D-CT exams and one 3D-CT exam were achieved during a single session. The two 4D-CT series were compared to assess the reproducibility. Moreover the representativeness of the 3D-CT images for radiotherapy planning is discussed in the last section. From this study, we defined guidelines for our clinical practice to allow minimizing motion artifacts while optimizing the patient dose during the imaging procedure.

III.3.2.2. Materials and Methods

III.3.2.2.1. External marker

To acquire CT images that take into account the respiratory of the patient, a surrogate of the breathing is necessary. In this study the Real-Time Position Manager (RPM) system (Varian Medical System, Palo Alto, CA) was used. RPM system is based on an external reflecting marker stuck on a small cube and monitored by an infrared camera (Vedam et al., 2001). The camera was screwed on the CT couch in order to keep constant the geometrical relationship between the camera and the patient while the couch was moving (Rietzel et al., 2005b). During the CT acquisition, patients were in treatment position (i.e. head-first-supine) immobilized with expanded polyurethane foam, individually casted for each patient. The RPM marker was located on the patient chest at a point where the amplitude motion was

found to be the largest, i.e. midway between umbilicus and xiphoid tip (Minohara et al., 2000).

Figure 40 shows the complete set-up. While the patient breathed, the camera recorded the motion of the marker. This motion was saved as a text file containing 25 samples per second. Each sample was essentially composed of the following fields: marker vertical position (cm), time stamp (ms), phase (%), and a binary value denoted TTLin (0 or 1). Phase was defined as 0% at the beginning of a breathing cycle, i.e. at EI, 100% at the next EI, and increased linearly with time during one cycle. Thus, end-expiration (EE) was approximately at phase 50-60% (Vedam et al., 2001). TTLin was a single “bit” value set to 1 if X-Rays were on, and to 0 if X-rays were off. This bit was used in conjunction with the time stamp to retrospectively sort the images according to their phases.

III.3.2.2.2. 4D-CT acquisition

4D-CT was performed using a specific acquisition mode (cine mode) available on LightSpeed QX/i CT (General Electric Healthcare, Waukesha, WI). The patient breathed freely with the RPM marker on his chest. Motion of the marker was recorded as described in the previous section. The mean duration of the breathing cycle (BC) was calculated automatically by the RPM system. Then the acquisition sequence was as follows. The first acquisition at fixed couch position was performed for a “cine duration” T_d , where T_d ranged from 4 to 8 seconds depending on the breathing cycle of the patient. Then, X-rays were stopped, the couch moved to the next slices, and X-rays started again, and so on, up to the end of the acquisition of the complete volume. Thus, each slice is acquired while the couch is static. To reconstruct one image with a high quality, data obtained from a full tube rotation was required. In practice, one image was reconstructed every “cine interval” (T_i) smaller than the duration of the complete tube rotation T_r . This meant that at a given slice location, the same projection was used in the reconstruction of several consecutive images. Thus the number of reconstructed images was superior to the number of tube rotations (Figure 41). Actually, for each slice position, the number of reconstructed images at different phases of the breathing cycle was $(T_d - T_r)/T_i + 1$. Altogether, after having optimized our acquisition and data processing parameters, we generally came up with a CT examination consisting of more than 800 images.

III.3.2.2.3. Images sorting

After the acquisition process, by using the text file, a phase value was assigned to each image of the 4D-CT acquisition. Then images were sorted retrospectively according to their phase (from phase 0% to 90% with 10% step) yielding ten 3D-CT series – e.g. series at phase 0% corresponded to EI. A dedicated software (Advantage4D, General Electric Co., Waukesha, WI) allowed automatic sorting of the images, using the information from the RPM text file. The TTLin bit and the time stamp were used to distribute between these ten 3D-CT series all images according to their acquisition time (i.e. acquisition phase) and keeping in the same series all images which belonged to the same phase within a given *phase tolerance*. During this process some images could be manually forced to belong to a given phase or be simply ignored.

III.3.2.2.4. Acquisition of a moving phantom

A moving phantom was designed as illustrated in Figure 42. A Perspex box (120x40x68 mm³) was placed on the platform of a motorized arm (IAI, Torrance, CA). The motion of the arm was programmed using a Personal Computer (PC). Complex motion shapes could be implemented using a programming language (SEL). For this study, we used an analytic motion reproducing the asymmetry of the breathing signal where expiration duration was slightly shorter than inspiration duration (Figure 42). Amplitude and period were set to 3.0 cm and 5.0 seconds respectively. The motion was applied in AP direction. The RPM marker was placed on the top of the phantom and a 4D-CT examination was performed. The tube current was set to 100 mA and voltage to 120 kV. For comparison purpose, a conventional axial 3D-CT was also acquired. Sagittal images of the phantom were retrospectively reconstructed in order to study the ability of 4D-CT to properly assign the images according to each phase of the breathing cycle. The *stair* effect due to the phantom movement and obtained on the sagittal reconstructions provided a quantitative indicator of the motion artifact. The maximum shift, $\max(\Delta y)$, of the anterior side of the box measured between the different “stairs” of the sagittal images was used for this purpose. The indicator $\max(\Delta y)$ was also computed for 3D-CT series for comparison purpose.

III.3.2.2.5. Patients

4D-CT is used routinely for NSCLC patients treated in our centre. In this overview, we present the results obtained for 11 patients. Patients were imaged and their data reviewed on an Institutional Review Board approved protocol, after that an informed consent was obtained. For each patient, three CT acquisitions were performed the same day: a standard helical 3D-CT and two 4D-CT (4D-CT₁ and 4D-CT₂). The tube current was set to 150 mA and voltage to 120 kV. To assess the reproducibility of this technique we compared the two 4D-CT series, by observing two indicators: diaphragm position and lung volume, as described below. Advantage Windows software (General Electric Co., Waukesha, WI) was used for every measurement.

Superior-inferior (SI) position of the top of the right diaphragm was manually measured on the images of 4D-CT series. For each of the ten phases, the difference of the diaphragm position between 4D-CT₁ and 4D-CT₂ was computed.

Automatic segmentation of lung was realized and lung volume was computed for 21 series for each patient: one 3D-CT series and 10 series extracted from 4D-CT₁ and 4D-CT₂. For each of the ten phases, the difference of the lung volume between 4D-CT₁ and 4D-CT₂ was computed. Lung volume on 3D-CT and 4D-CT was also compared to assess the representativeness of 3D-CT.

III.3.2.3. Results

Figure 43 shows ten sagittal images of the phantom during the respiratory cycle, from phase 0% (EI) to phase 90% (step 10%). Figure 44 is a comparison between the images obtained with a 4D-CT acquisition (phase 0%) and with a conventional 3D-CT acquisition. Volume rendering representation is also displayed on the same figure for both exams. The max(Δy) indicator of the stairs artifacts was found to be 26.2 mm on 3D-CT images. On the 4D-CT series it was found to be 17 mm at mid-inspiration (phase 80%), 8.1 mm at mid-expiration (phase 20%) and only 5.6 mm and 0.5 mm for phase 0% and phase 60% respectively. Thus, from 3D-CT to 4D-CT at end-expiration, this artifact was decreased by 98% (see Table 2).

Figure 45 shows ten coronal images of the thorax during the breathing cycle of one of our patients who had only the left lung remaining. The diaphragm motion can be observed with

reference to a fixed horizontal white line which corresponds to the top of the diaphragm at EI. On this figure, motion artifacts on the diaphragm are observed at mid-expiration and mid-inspiration (phase 20% and 70% respectively) when the motion is fast. This artifact is not observed on other images of the breathing cycle.

Reproducibility of diaphragm position measured as the difference between 4D-CT₁ and 4D-CT₂ was 2.6 mm (mean for all phases and all patients). This difference ranged from 1.1 to 4.4 mm for the different phases of the breathing cycle. Minimum and maximum values were found for phase 60% (EE) and phase 80% (mid-inspiration) of the breathing cycle respectively.

Figure 46 shows the lung volume variation as a function of the phase of the breathing cycle for 6 of the 11 patients. The lung volume obtained from the 3D-CT is represented as a black horizontal line. The lung volumes obtained from 4D-CT are represented by two grey curves (one for each 4D-CT series) joining the 10 points belonging to each of the 10 phases. These curves describe a “V” shape with a continuous decrease of the volume during expiration (from phase 0% to 50-60%) and a continuous increase during inspiration (from 50-60% to 0%). The mean difference between lung volumes obtained from two consecutive 4D-CT of the same patient, averaged for all patients was 92 cc; this value represented 3.0% of the lung volume. This difference ranged from 1.9% to 4.5% (70 and 130 cc respectively) for the different phases of the breathing cycle. Minimum and maximum values were found for phase 0% (EI) and phase 70% (mid-inspiration) of the breathing cycle respectively. Figure 47 shows the mean (all patients) of these two indicators of reproducibility (volume and diaphragm position) during the breathing cycle (from phase 0% to 90%).

III.3.2.4. Discussion

For radiotherapy of NSCLC, new techniques of treatment were recently developed to reduce the uncertainties due to breathing motion. One of these techniques, the respiratory-gated treatment, consists in synchronizing an intermittent beam with the respiration of the patient. This technique is used in clinical routine (Berson et al., 2004). The patient is treated during a fraction of its breathing cycle, using a gating window generally centered at EI or EE. To plan and to compute the dose distribution of the gated-treatment, CT images representing the thorax at the corresponding phase are needed. The position of the organs at this phase has also to be reproducible. After having briefly introduced the principle of 4D-CT acquisition,

we analyzed examples of images of a phantom and of 11 patients. We evaluated quantitatively the benefits of this approach compared to axial 3D-CT, and its reproducibility in clinical conditions.

For a realistic movement with 3 cm amplitude and 5 seconds period, the “stairs effect” observed on a sagittal image was shown to decrease significantly when 4D-CT was used instead of 3D-CT (Figure 43 and Figure 44). Indeed, the value of the indicator $\max(\Delta y)$ was decreased to 22 % and 2% of its value measured on 3D-CT for images at EI and EE respectively. This decrease was more important for EE than for EI because, as shown on Figure 42, physiological expiration phase was longer and more stable than the inspiration “peak” (Vedam et al., 2001). This phantom study was restricted to the analysis of AP motion, another study has shown the ability of 4D-CT to reduce artifacts generated by superior-inferior (SI) motions (Rietzel et al., 2005b). However, for SI direction, the motion artifacts were of different nature leading to spiral-shaped artifacts on axial images.

The real organ motions were more complex: they were three dimensional (3D) and not as periodic as the phantom. To study these complex motions, we chose two reproducible indicators that have already been used in the literature: diaphragm SI position (Ford et al., 2002) and volume of the automatically segmented lung (Simon et al., 2005, Wong et al., 1999).

For 11 patients, the lung volume variation with respect to the breathing cycle was shown to be assessed with an acceptable reproducibility: volumes obtained at the same respiratory phase from two different 4D-CT exams differed for EI and EE – when the gated treatment is generally achieved – of only 1.9% and 2.9% respectively (Figure 47). These values could be compared to the peak-to-peak volume differences which represent the variation of lung during a non-gated treatment. This difference (between EE and EI) ranged from 201 cc (7.6%) to 815 cc (25.4%) for the same patients (mean 14.5%). Thus, 4D-CT could be an efficient tool to improve the assessment of radiotherapy toxicity. Indeed, lung toxicity is generally assessed using quantities based on volume determination such as Dose-Volume Histograms (Hernando et al., 2001), Normal Tissue Complication Probability (Burman et al., 1991, Emami et al., 1991, Kutcher et al., 1991) or fraction of lung receiving a dose larger than 20 or 30 grays (Piotrowski et al., 2005). The inadequacy of 3D-CT to predict realistic values for lung volume

variation with respect to respiration is clearly seen on Figure 46 where the lung volume obtained from free breathing 3D-CT can randomly be close to the EE or the EI volume. This is consistent with results obtained from other studies (Giraud et al., 2001a).

The study of diaphragm position confirms these results. The reproducibility of this indicator was satisfactory, in particular for the extreme phases of breathing. Indeed, mean difference of this position between 4D-CT₁ and 4D-CT₂ for all patients was only 1.1 mm and 3.5 mm for EE and EI respectively (Figure 47). These values were higher at mid-inspiration (4.4 mm) and mid-expiration (3.9 mm) because these phases corresponded to when the breathing motion was the most important. Again, these values have to be compared to the diaphragm motion during free breathing. Between EE and EI series, SI variation of the diaphragm position could be up to 25 mm in this study, and have already been observed equal to 95 mm during deep breathing (Giraud et al., 2001a).

During a 4D-CT exam, the dose delivered to the patient was larger than during a 3D-CT. This dose was proportional to the cine duration T_d . Each slice was exposed during T_d , instead of being exposed during a single tube rotation T_r . Therefore the dose to the patient was T_d/T_r times higher for 4D-CT than for 3D-CT. This assertion must be balanced by the following issues. First, 4D-CT exam was used to plan a treatment and not for a diagnostic purpose. Thus, for a 4D-CT, the CT charge was set to a smaller value (150 mA) than the value used for a 3D-CT (250 mA). Moreover, it must be noticed that the dose received by a patient during radiotherapy, even in the regions located outside the treatment fields, was much larger than the dose received during a 4D-CT exam. If high quality low dose 4D-CT is required for diagnostic purposes, it could be possible to keep a low current but to improve the image contrast for a given selected phase by incorporating into the reconstruction algorithm the image data obtained at other phases corrected through a deformable model (Li et al., 2005).

When 4D-CT is used to plan radiotherapy treatment, it is implicitly assumed that the AP motion of the patient abdomen is a good surrogate of the tumor motion since the RPM system records motion only in this direction. This one-dimension (1D) motion has been shown to be representative of the volume variation of an inflatable phantom (Simon et al., 2005). On another hand the tumor displacement has been shown to be better correlated to the respiratory volume variation than to the abdominal movement. Indeed, for some patients a delay of the

external marker motion compared to the tumor displacement has been observed (Hoisak et al., 2004). For this reason, it could be preferred to acquire 4D-CT images using the signal from a spirometer instead of using an external marker (Low et al., 2003). Recent work have also improved the way to sort images by manually selecting (and not automatically) the peaks in the RPM signal (Rietzel and Chen, 2006).

In clinical routine for radiotherapy purposes, 4D-CT parameters are set as follows: T_d is chosen equal to the duration of the breathing cycle (BC), plus the duration of a complete tube rotation T_r . T_r is set to 1 second. The cine interval T_i is chosen as $BC/10$. This allows obtaining 11 images per slice, equally distributed along the breathing cycle. It must be noticed that a smaller value of T_i would generate a larger number of images. No audio monitoring was used to drive the patient respiratory in this study. However it has been shown by other authors that it could improve the reproducibility of both the frequency and the amplitude of the BC (Kini et al., 2003). Images at phase 0% (EI) are extracted and used to plan and compute the dose distribution of the gated treatment. This treatment with the linear accelerator is achieved using a gating window centered at EI (Vedam et al., 2001) To incorporate the residual motion of the tumor within this gating window in the treatment plan, Maximum Intensity Projection (MIP) algorithm has been recently adopted to fuse 4D images of several series at extreme phases of the breathing, e.g. phases 90% + 0% + 10% are added (Underberg et al., 2005b) Tumor and organs-at-risk are delineated and treatment fields are planned using these fused images. Even in absence of gated treatment, the use of 4D-CT can help to reduce the Planning Target Volume (PTV), by taking into account the real tumor motion, and by avoiding the use of an isotropic margin. This has been demonstrated by Underberg *et al.*: by fusing the 10 series with MIP algorithm, they found PTVs half the size of PTVs derived from 3D-CT after adding a 10 mm isotropic margin around the visible tumor. The dose delivered to surrounding healthy tissues could then decrease (Underberg et al., 2004).

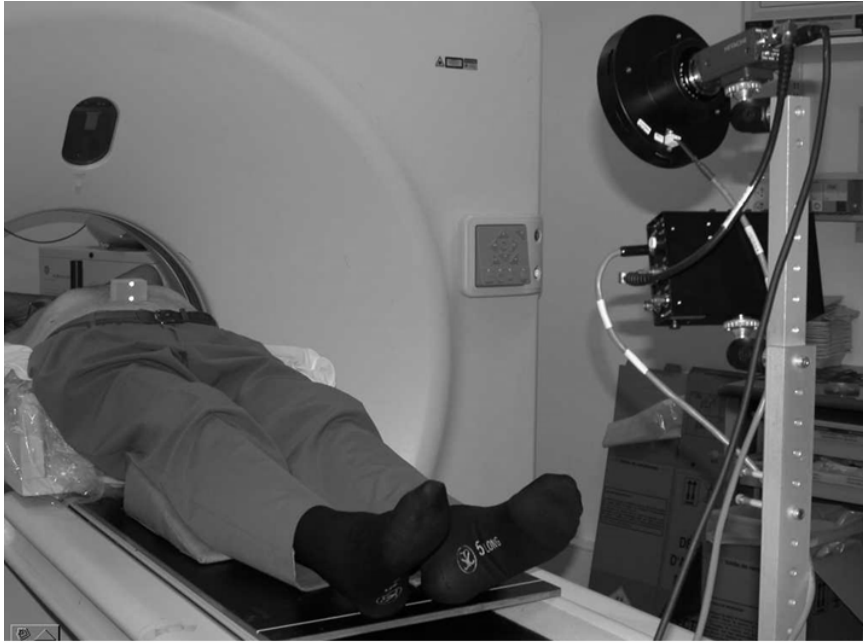


Figure 40: Set-up of the patient during a 4D-CT exam. The RPM marker was located on the patient chest and it was followed by an infrared camera fixed at the top of a pole attached to the CT couch (top left).

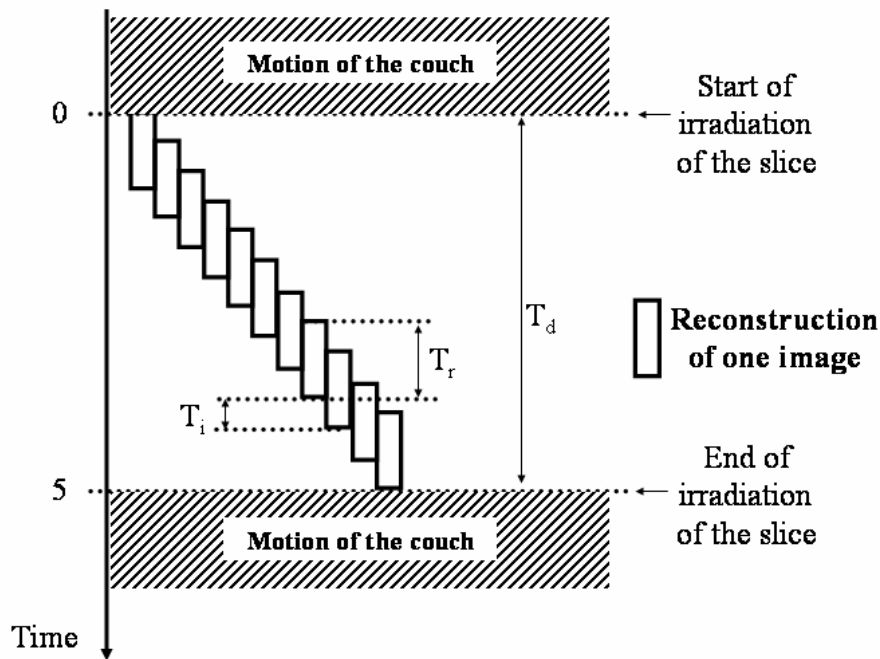


Figure 41: Principle of 4D-CT cine acquisition of one slice (or one group of slices in case of multi-slices CT). In this example T_d , T_r and T_i are set to 5, 1 and 0.4 seconds respectively. Five complete rotations of the tube allow reconstruction of 11 images. For this set of parameters, the duration of the breathing cycle of the patient should not be more than 4 seconds to insure full coverage even in presence of breathing irregularities.

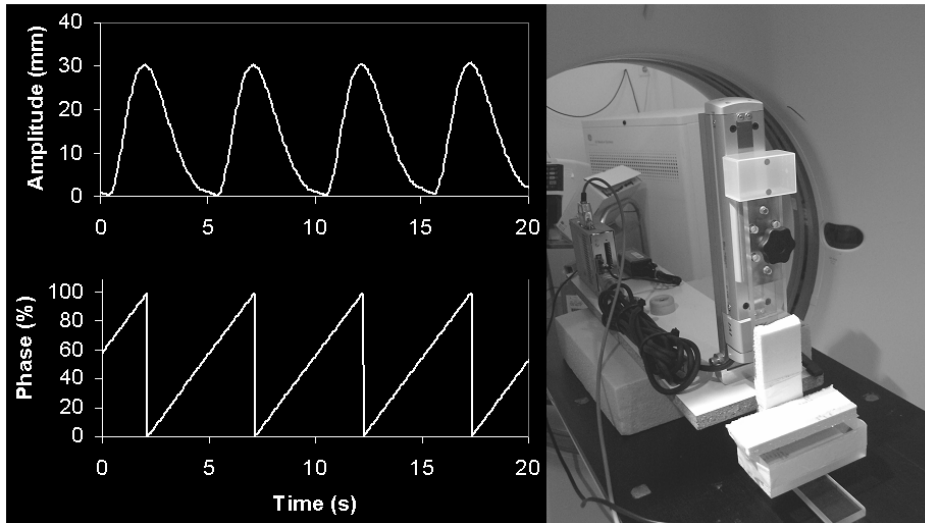


Figure 42: Illustration of the moving phantom (right hand part of the figure): a Plexiglas box was placed on the platform of a programmable motorized arm. An RPM marker was placed on the top of the moving arm. The top left-hand part of the figure shows the amplitude curve of the motion applied vertically to the phantom. Just below, is the corresponding phase plot using the same time scale. Phase 0% corresponds to “end-inspiration”.

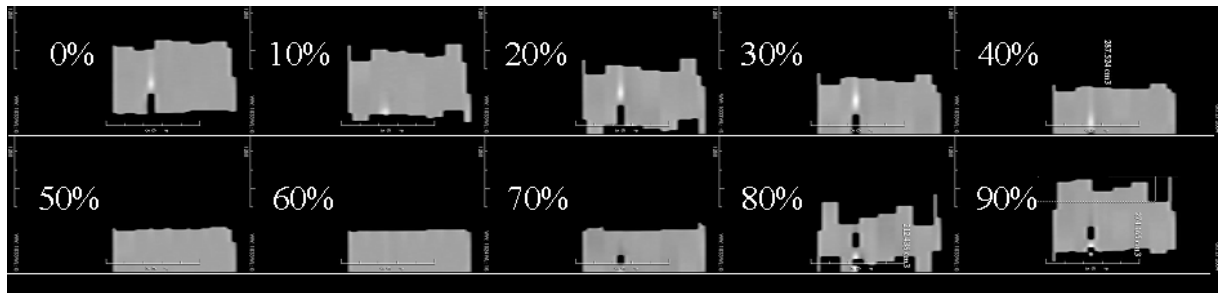


Figure 43: Ten sagittal reconstructions of the moving phantom at 10 different phases of the “respiratory” cycle (from 0% to 90%).

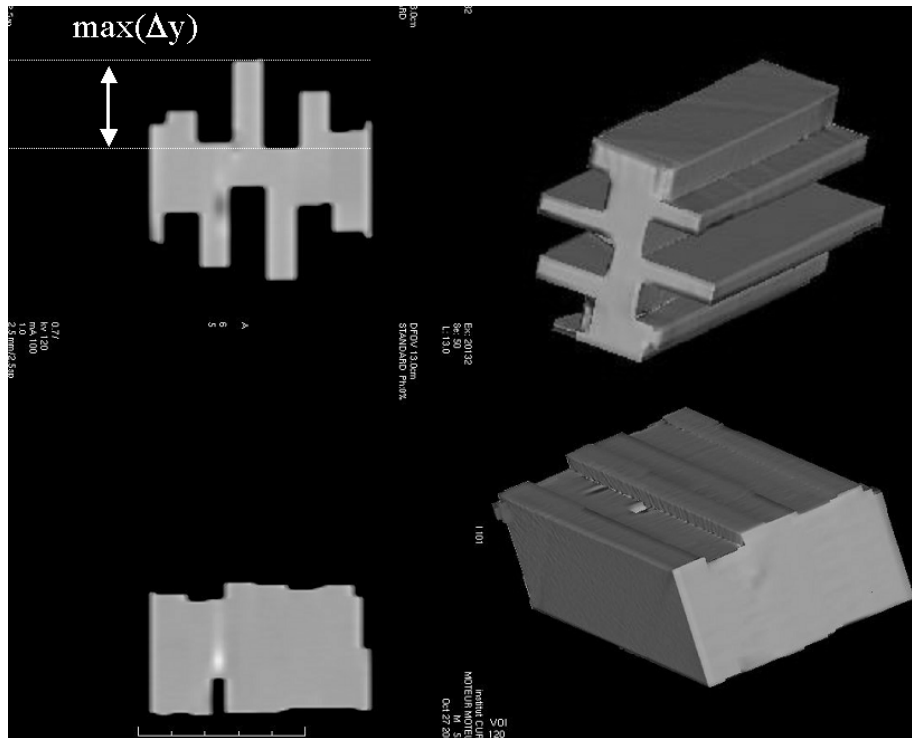


Figure 44: Sagittal reconstructions (left hand side) and 3D volume rendering (right hand side) of the moving phantom (box shaped). Images were reconstructed either from 3D-CT acquisition (top) or from the phase 0% series of 4D-CT (bottom). An illustration of the definition of the stair artifacts indicator, $\max(\Delta y)$, is shown on the sagittal reconstruction at the top left side of the figure.

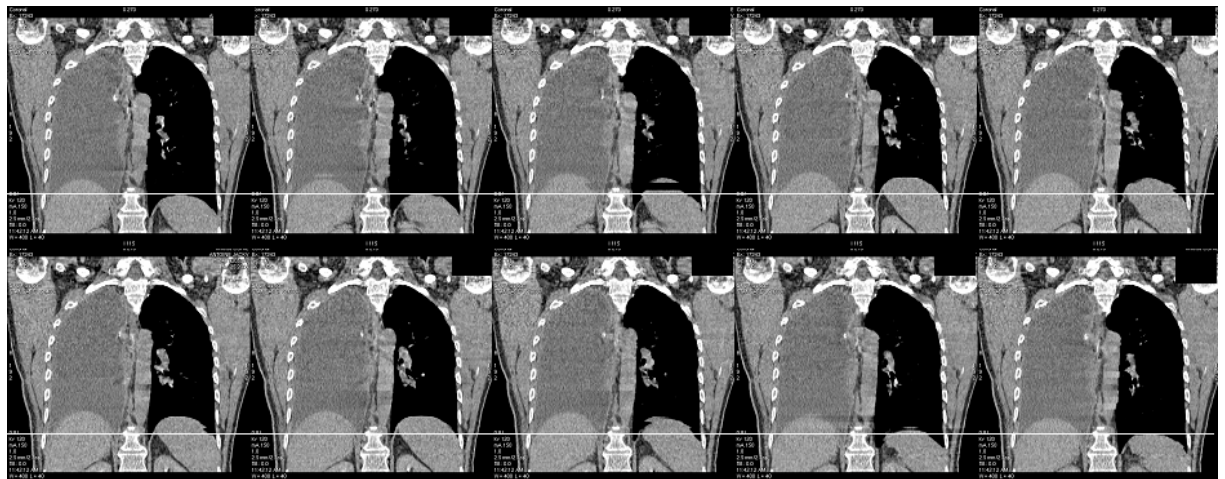


Figure 45: Coronal reconstruction of a thorax during free breathing using 4D-CT. Ten phases are represented (from phase 0% to 90%). The horizontal white line represents the cranio-caudal position of the top of the diaphragm at end-inspiration (phase 0%). This patient had only the left lung remaining. Motion of the tumor can also be seen on these images.

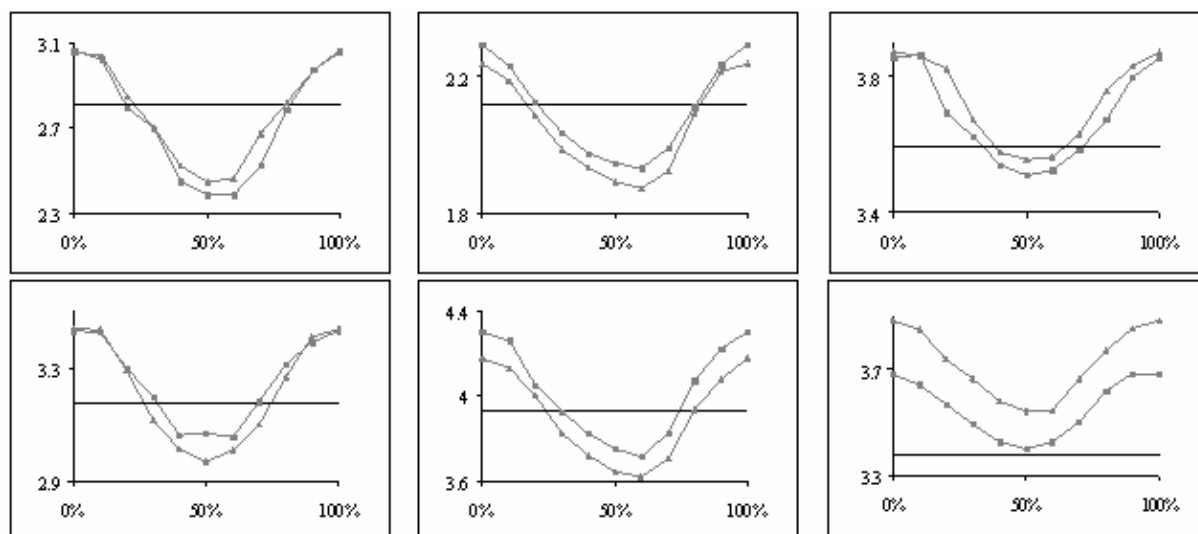


Figure 46 : Lung volume variation (dm^3) plotted as a function of respiration phase (%) of the breathing cycle for our series of 6 of the 11 patients. The horizontal black line represents the volume obtained from 3D-CT. The two light grey curves represent the volumes obtained from the two consecutive 4D-CT.

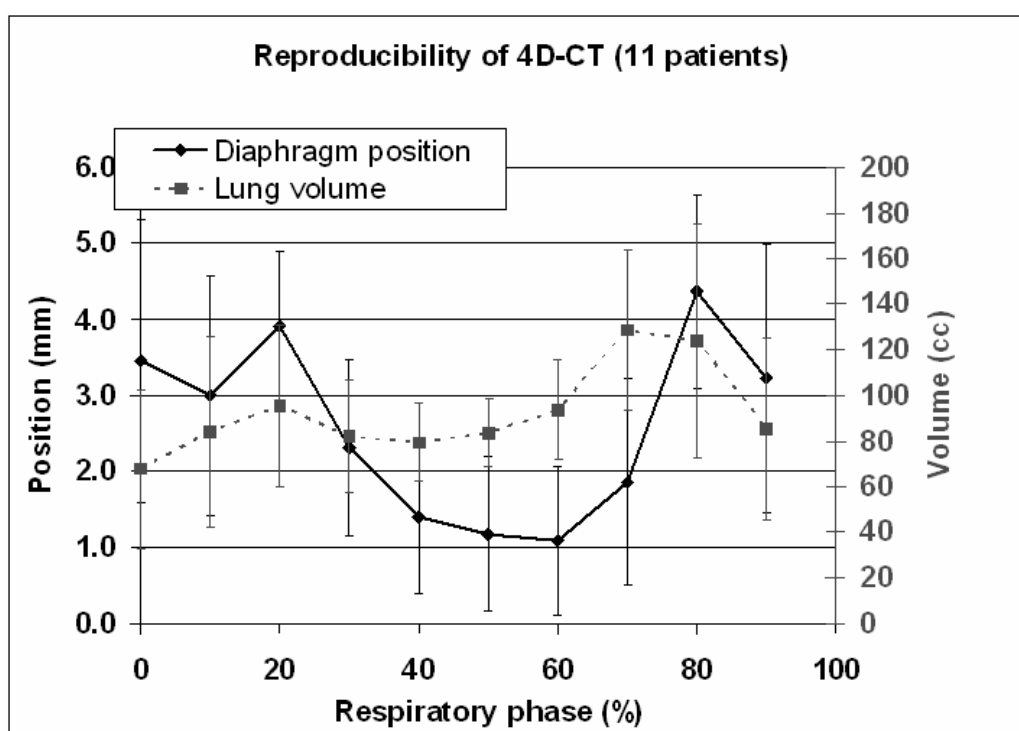


Figure 47 : Reproducibility of 4D-CT for 11 patients assessed by two indicators: lung volume (solid line) and diaphragm superior-inferior position (dashed line). Each dot represents for a particular phase of the breathing cycle, the difference between two different acquisitions (averaged for 11 patients). Vertical error bars represent one SD. Scale of position and scale of volume are on the left and the right respectively.

4D-CT	Phase	$\max(\Delta y)$
	0	5.6
	10	8.6
	20	8.1
	30	6.3
	40	3.8
	50	2
	60	0.5
	70	4.1
	80	17
	90	13.7
3D-CT	Free Breathing	26.2

Table 2 : Indicator $\max(\Delta y)$ for 4D-CT (10 phases) and 3D-CT acquisitions of the phantom

III.3.3. Dose délivrée par le scanner 4D

III.3.3.1. Introduction

Au début de l'utilisation du scanner 4D à l'Institut Curie, une question revenait souvent dans le service : quel est le niveau de dose délivrée au patient par un tel examen ? Le fonctionnement du système nous échappait encore en partie et nous voulions alors le clarifier. Plutôt que de mesurer la dose absolue délivrée par une acquisition 4D, nous avons souhaité comparer cette dose à un examen 3D conventionnel « équivalent ». La littérature n'évoque pas la question de la dose délivrée par un scanner 4D. Le constructeur nous annonçait une dose équivalente à « trois ou quatre examens conventionnels 3D », sans plus de précision et nous ne comprenions alors pas pourquoi cette dose n'était pas 10 fois plus importante qu'un scanner 3D, étant donné que 10 fois plus d'images étaient produites. Nous avons réalisé une campagne de mesures à l'aide d'une chambre crayon afin de comparer la dose délivrée par un examen 4D à la dose délivrée pour un même examen standard (3D).

III.3.3.2. Matériel et Méthodes

Un fantôme cylindrique de 32 cm en polyméthacrylate (PMMA) est installé sur l'axe du scanner 4D. Une chambre crayon est placée au centre du fantôme et est positionnée à l'« isocentre » du scanner. La chambre est connectée à un électromètre de type UNIDOS de la société PTW. Les lectures de l'électromètre (en pC) sont relevées et ne sont pas traduites en dose ou « CTDI » (computed tomography dose index) car l'étude est comparative (dose relative). Différentes séquences « 3D axial » (c'est-à-dire non hélicoïdal) et 4D sont réalisées. Les images produites, inutiles, sont comptées mais ne sont pas analysées, ni sauvegardées et les séquences 4D ne sont bien sûr pas accompagnées de l'acquisition du signal RPM comme c'est le cas pour une utilisation clinique. Les paramètres d'acquisition sont 120kV et 150mA. La durée de rotation du tube est fixée à 1 s et l'épaisseur de coupes à 4 x 2,5 mm.

III.3.3.3. Résultats

Le Tableau 13, page 125 regroupe pour l'ensemble des acquisitions effectuées, le nombre d'images produites, la dose mesurée (u.a.) et la dose par image (u.a.). Les séries 1 et 2, respectivement 3D et 4D consistaient à explorer uniquement une position de table ; c'est-à-dire quatre coupes du fantôme, ou encore une longueur de 1 cm centrée sur la partie sensible de la chambre. La durée ciné et le délai ciné étaient fixés à 7 s et 0,6 s respectivement – comme ils l'auraient été pour un patient dont la durée du cycle respiratoire serait de 6 s. Le nombre d'images produites est 11 fois plus important pour la série 2 (4D) que la série 1 (3D), alors que la dose délivrée est seulement 7,02 fois plus grande.

Les séries 3 et 4, correspondant à une longueur d'exploration plus grande de la chambre (8 cm) confirment ce résultat. Ces deux séries respectivement 3D et 4D, avaient également un rapport de 11 pour leur nombre d'images, mais seulement 7,00 pour la dose reçue.

Enfin les séries 5 et 6 (séries 4D) sont réalisées pour une longueur d'exploration égale à 1 cm (4 coupes) pour une même durée ciné (4 s) mais pour un délai ciné différent (0,3 et 0,5 s). Ces deux examens, délivrent au patient la même dose, mais permettent de produire respectivement 7 et 11 images par coupe.

Série 3D	Délai ciné Ti	Durée ciné Td	Nombre de coupes	Lecture électromètre (pC)	Nombre d'images obtenues	Dose par image (ua)
1	-	-	4	95	4	23,8
3	-	-	32	719,5	32	22,5

Série 4D	Délai ciné Ti	Durée ciné Td	Nombre de coupes	Lecture électromètre (pC)	Nombre d'images obtenues	Dose par image (ua)
2	0,6	7	4	667	44	15,2
4	0,6	7	32	5037	352	14,3
5	0,3	4	4	379,5	44	8,6
6	0,5	4	4	379,5	28	13,6

Tableau 13 : Dose (ua) délivrée par plusieurs séquences scanner 3D (haut) et 4D (bas).

III.3.3.4. Discussion

La dose délivrée par l'acquisition 4D n'est pas liée au nombre d'images produites ni au délai ciné. Elle est exactement égale à :

$$D_{4D} = D_{3D} * T_d / T_r \quad (\text{Equation III.6})$$

où :

- D_{3D} est la dose délivrée par un examen 3D axial équivalent, c'est-à-dire explorant la même longueur d'objet, pour une même charge, une même tension et un même champ de vue.
- T_d est la durée ciné en secondes (voir section II.3.3)
- T_r est la durée de rotation du tube en secondes, fixée à 1 s à l'Institut.

La dose n'est donc liée qu'à un seul paramètre : la durée ciné. Par exemple, la dose de la série 2 (4D) est 7,01 fois plus importante que celle de la série 1 (3D). Ce résultat s'explique par le fait que la durée ciné est le temps de stationnement de la table à chacune de ses positions, pendant lequel le rayonnement est délivré. Il est comparé ici au temps de rotation (1 s) pour les acquisitions 3D.

Comme T_d est fixé en fonction de la durée du cycle respiratoire (BC) du patient, c'est-à-dire égal à $BC + T_r$, il n'est pas vraiment possible de le modifier. La dose délivrée par un scanner 4D sera donc plus importante pour les patients respirant lentement et sera en général équivalente à environ 5 à 7 scanners 3D non hélicoïdaux (un scanner 3D du thorax délivre une dose efficace équivalente à une dizaine de mSv). Il faut cependant noter que pour des raisons d'échauffement du tube, la charge (mA) est réduite pour effectuer les scanner 4D. En général elle est réglée à 150 mA, contre 220-250 mA pour les scanner 3D. La dose en est donc réduite d'autant. Cette baisse de charge reste raisonnable du point de vue de la qualité d'images, puisque ces scanners 4D ne sont pas à visée diagnostique, mais sont réalisés uniquement pour la planification. De plus, si il est vrai que cet examen est irradiant, il faut garder à l'esprit que la dose qui va être administrée aux patients durant la radiothérapie des poumons est beaucoup plus importante, même dans les régions hors faisceaux.

III.3.4. Contrôle qualité de l'accélérateur synchronisé : interruption du faisceau

III.3.4.1. Introduction

Par définition, la radiothérapie synchronisée avec la respiration (RSR) consiste à délivrer un faisceau fractionné, à certaines phases du cycle respiratoire. Ce « fractionnement » n'est pas anodin et peut altérer les qualités physiques du faisceau délivré par les accélérateurs linéaires. En effet, la plupart des accélérateurs linéaires antérieurs aux années 2000, présentaient une « montée en débit », de quelques millisecondes, pendant lesquelles le faisceau n'était pas stable. Si les accélérateurs modernes sont censés pouvoir délivrer ces faisceaux en petites fractions, les auteurs s'accordent à penser qu'un contrôle rigoureux est tout de même nécessaire avant une utilisation clinique. Nous verrons dans cette partie les contrôles que nous avons effectués pour deux accélérateurs de l'Institut Curie.

Il s'agit en particulier de comparer les qualités physiques des faisceaux d'un traitement synchronisé – et donc interrompu – avec un faisceau classiquement délivré de façon continue – sans synchronisation. Ce travail a été réalisé par des mesures sur films et chambres, en étudiant le comportement de faisceaux plus ou moins complexe : champ nu, filtres dynamiques et RCMI.

III.3.4.2. Matériel et Méthodes

Les accélérateurs « Clinac 2 » (Varian Clinac 2300 EX) et « Clinac 3 » (Varian Clinac 2100-C/S) de l'Institut Curie ont été testés aux énergies utilisées pour la synchronisation. Le « breathing phantom » fourni par Varian est installé sur la table de traitement. Il s'agit d'un petit moteur électrique, mettant en rotation une came de forme asymétrique. Il est ainsi capable de fournir un mouvement unique dans la direction antéro-postérieure de fréquence fixe simulant de façon simplifiée les mouvements respiratoires de l'abdomen d'un patient. Le marqueur RPM est posé sur le « breathing phantom » et est suivi par la caméra infra rouge. Le mouvement étant parfaitement régulier, il est possible de régler le fractionnement du faisceau en jouant sur la largeur de la fenêtre de gating (fenêtre en amplitude).

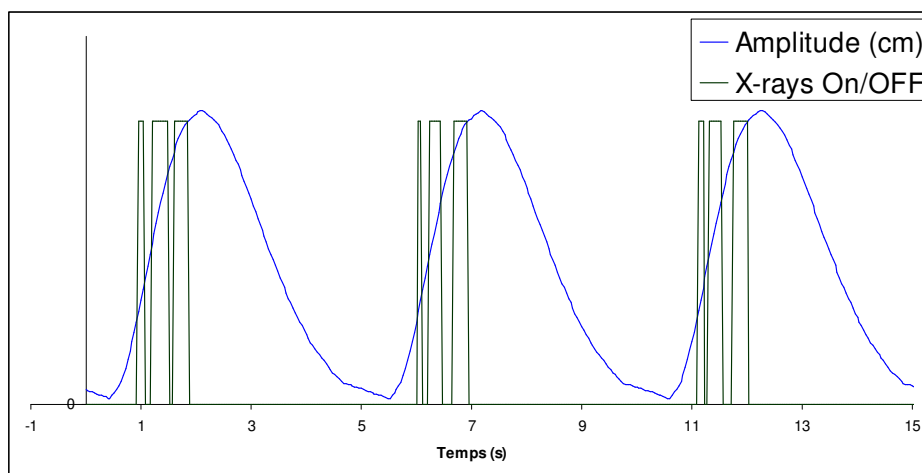


Figure 48 : Un faisceau ultra fractionné est obtenu en utilisant une fenêtre de phase centrée à mi-inspiration. Les fractions obtenues sont inférieures à 2 UM.

Une chambre d'ionisation reliée à un électromètre est installée sur l'axe du faisceau dans les conditions d'équilibre électronique. La Distance Source-Peau (DSP) est fixée à 100 cm et la taille du champ à 10x10 cm². Les angles de rotations du bras et du collimateur sont fixés à 0°. Après 100 UM, la lecture de l'électromètre est relevée. La dose absolue n'est pas calculée, car seule la comparaison avec un faisceau non interrompu nous intéresse. Deux fenêtres ont été utilisées permettant d'obtenir des fractions de moins de 5 et de moins de 10 UM. Pour une énergie (10 MV au Clinac 3), un fractionnement encore plus fin a été réalisé en utilisant une fenêtre de phase centrée à une phase intermédiaire (Figure 48, page 128). Les fractions obtenues étaient inférieures à 2 UM.

Avec le même fantôme que précédemment, les profils de dose sont acquis sur films Kodak XOMAT-V placés à DSF = 100 cm en *crossplane* (droite gauche).

La taille de champ est fixée à 15x15 cm². Chaque faisceau est délivré avec et sans synchronisation et les deux profils obtenus sont comparés. Cette opération est réalisée au « Clinac 3 » (Clinac 2100 C-S, Varian) en champ nu puis pour les filtres dynamiques 15° et 60° pour des photons de 4 MV et 10 MV. Les filtres dynamiques sont réalisés par l'accélérateur en déplaçant la mâchoire principale du collimateur de façon continue. Lorsque le faisceau est synchronisé, ce mouvement est bien sûr interrompu à chaque fraction et nous voulions vérifier que ces arrêts fréquents n'avaient pas de conséquences sur la fluence.

Avec la même approche, nous avons évalué la faisabilité de la « RCMI dynamique synchronisée à la respiration » en testant le Collimateur Multi-Lames (MLC). Une séquence de mouvement des lames assez classique – connue dans le service sous le nom de « top IMRT » – est programmée au Clinac 3 avec une énergie de 10 MV. Cette séquence du MLC consiste à déplacer une « fenêtre glissante » de 0,5 cm de large et de 30 cm de long sur une dizaine de centimètres (Chauvet, 2004). La vitesse des lames est constante de façon à ce que la fluence résultante sur la région parcourue soit homogène. Les films XOMAT-V, placés à DSF = 100 cm, sont exposés à cette séquence. Un premier film est irradié de façon continue et un deuxième de façon interrompue – comme précédemment – en utilisant des fractions d'environ 10 UM. A chaque interruption du faisceau, les lames sont stoppées puis reprennent leur parcours. Tous les films sont numérisés sur un appareil VIDAR. Le recalage (*registration*) des couples de films et l'exportation des données sous forme de profils sont réalisés grâce au logiciel RIT 113.

III.3.4.3. Résultats

Le Tableau 14, page 129 donne les résultats de la dose mesurée sur l'axe du faisceau du Clinac 3 et du Clinac 2.

X-4 MV	Pas de synchronisation	Fractions < 10 UM	Fractions < 5 UM
Essai 1	13,125	13,161	13,155
Essai 2	13,127	13,145	13,168
Essai 3	13,129	13,165	13,175
Moyenne	13,127	13,157	13,166
SD	0,002	0,011	0,010
Ecart (%)		0,23	0,30

X-10 MV	Pas de synchronisation	Frac. < 10 UM	Frac. < 5 UM	Frac. < 2 UM
Essai 1	15,655	15,655	15,656	15,695
Essai 2	15,644	15,633	15,676	15,669
Essai 3	15,651	15,642	15,655	15,650
Moyenne	15,65	15,643	15,662	15,671
SD	0,006	0,011	0,012	0,023
Ecart (%)		0,04	0,07	-0,14

Tableau 14 : Dose à l'axe (lecture électromètre) pour le Clinac 3, photons de 4MV et 10 MV (débits de 250 et 400 UM/min respectivement). 100 UM sont délivrées en différents fractionnements. L'écart entre faisceau avec et sans gating est également reporté.

Quelle que soit l'énergie, la différence de dose entre le faisceau délivré de façon ininterrompu et le faisceau délivré par petites fractions ne dépasse pas 0,41%. Les profils de dose (*crossplane*) du Clinac 3 sont reportés sur la Figure 49, page 130 (photons) et la Figure 50, page 131 (électrons). Pour les photons de 10 MV, les résultats avec un fractionnement de 2UM par fractions sont également présentés. La Figure 49 représente les profils pour les photons en champ nu et avec adjonction de filtres dynamiques de 15° et 60°.

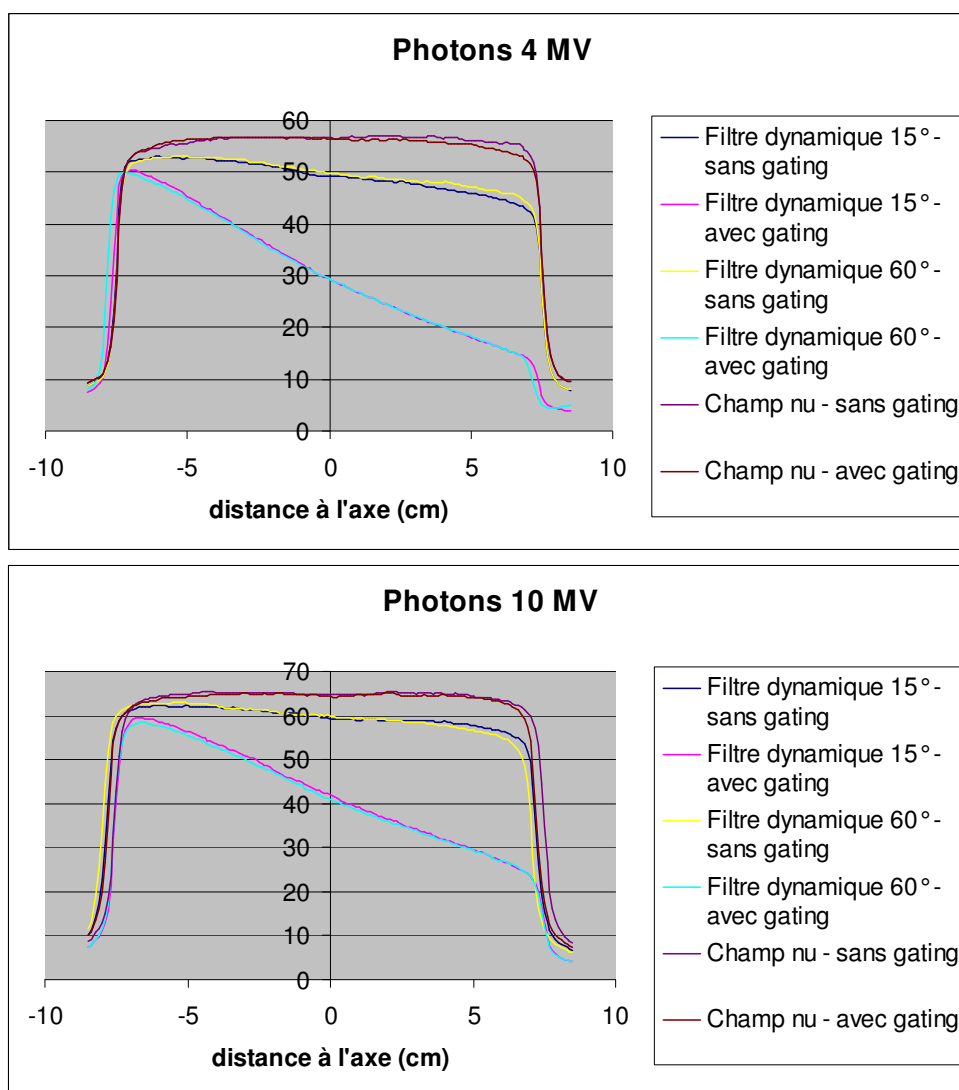


Figure 49 : Profils de dose obtenus sur films au Clinac 3 pour des photons de 4 MV et 10 MV. Chaque faisceau est délivré avec ou sans interruption (gating).

Dans la partie centrale du profil (12 cm), la différence maximum entre deux points d'un même profil avec et sans gating était de 3,0%. La moyenne des différences pour tous les profils étaient de 0,0%. De plus grands écarts ont été observés en bord de champ mais ce type

d'écart sont classiquement rencontrés dans cette zone de faible dose et reflètent les erreurs de recalage des films. Aucun des profils de champs en présence de filtres dynamiques ne présente de « créneau » correspondant à l'arrêt et au redémarrage de la mâchoire.

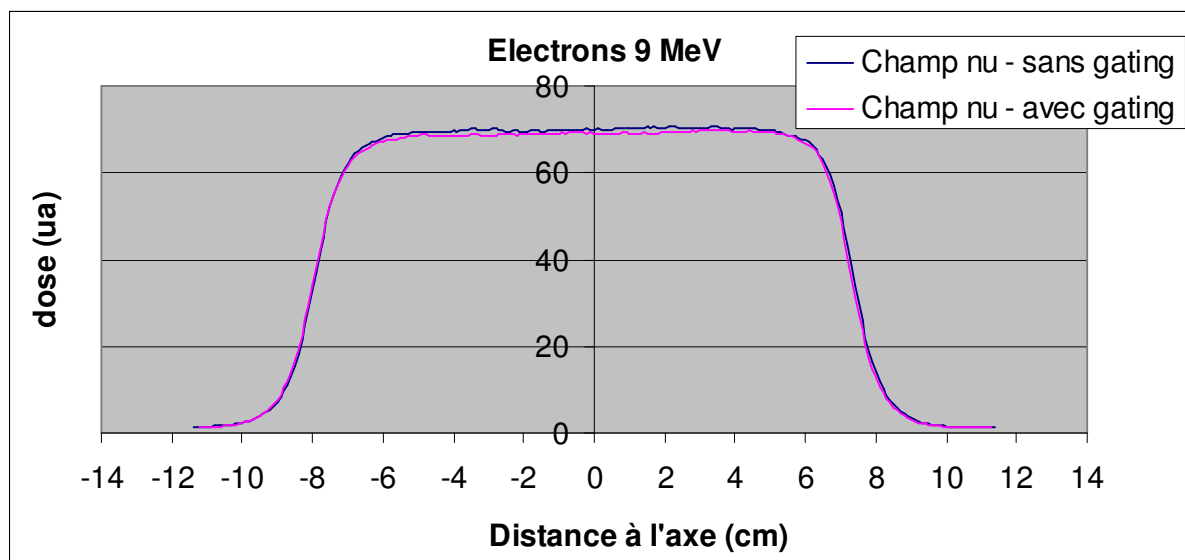


Figure 50 : Profils de dose obtenus sur films au Clinac 3 pour des électrons de 9 MeV. Le faisceau est délivré avec ou sans interruption (gating).

De même, une représentation 3D de la dose délivrée par le MLC en fenêtre glissante (top IMRT) avec interruption du faisceau (gating) est reportée sur la Figure 51, page 133. Sur cette figure apparaissent de petites hétérogénéités de la fluence perpendiculairement aux lames du MLC. Ces *rainures* reflètent la transmission entre les lames du MLC. En revanche, aucune hétérogénéité particulière de la fluence n'est observée sur les profils dans l'autre sens (sens de déplacement des lames). Sur la Figure 52, page 134, trois profils relevés dans cette direction ont été comparés à ceux réalisés *sans gating*. Aucune différence particulière n'a été observée.

III.3.4.4. Discussion

Plusieurs équipes ont reportés des détériorations des qualités physiques de faisceaux délivrés en petites fractions par des accélérateurs linéaires. Dès 1987, Barish *et al.* ont étudié les premières unités moniteurs (UM) délivrées par différents appareils de radiothérapie (linacs et cobalts) (Barish et al., 1987). Ils ont observé, pour certains accélérateurs, des variations du spectre énergétique : l'indice de qualité du Philips SL 75-20 variait de +6,2% entre un faisceau de 1 UM et un faisceau de 100 UM. Plus grave, la dose par UM mesurée sur l'axe au

cours des premières UM pouvait différer de 45% de la valeur attendue, même pour les accélérateurs les plus « modernes ».

X-6 MV	Pas de synchronisation	Fractions < 10 UM
Essai 1	38,9	38,99
Essai 2	38,93	39,04
Moyenne	38,915	39,015
Ecart (%)		0,26

X-20 MV	Pas de synchronisation	Fractions < 10 UM
Essai 1	35,59	35,72
Essai 2	35,55	35,71
Moyenne	35,57	35,715
Ecart (%)		0,41

Wedge X-20 MV	Pas de synchronisation	Fractions < 10 UM
Essai 1	26,37	26,40
Essai 2	26,30	26,36
Moyenne	26,335	26,38
Ecart (%)		0,17

Tableau 15 : Dose à l'axe (lecture électromètre) pour le Clinac 2, photons de 6 MV et 20 MV en présence d'un filtre dynamique de 60° (Y1-IN-60). 100 UM sont délivrées en différents fractionnements. L'écart entre faisceau avec et sans gating est également reporté.

Des progrès technologiques ont bien sûr été réalisés. Hansen *et al.* ont noté cependant que des tests de contrôle qualité sont indispensables. En effet, deux linacs de même modèle ou deux énergies d'un même appareil peuvent présenter de grandes différences face à ce problème de fractionnement du faisceau (Hansen et al., 1998).

VARIAN semble avoir résolu au moins partiellement le problème. Sur Clinac 2100C/D, la dose à l'axe, la symétrie et l'homogénéité d'un faisceau délivré par de très petites fractions (2 UM) varient au maximum de 0,8%, 0,8% et 1,8% respectivement (Ramsey et al., 1999a).

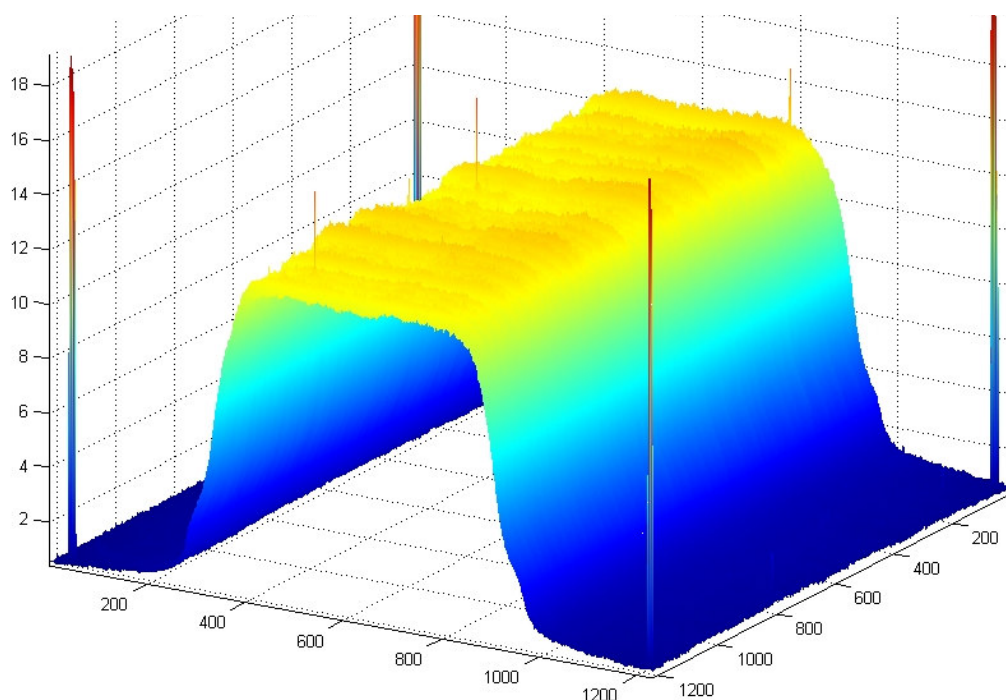


Figure 51 : Représentation 3D de la dose (ua) mesurée sur le film irradié par la fenêtre glissante avec synchronisation respiratoire. Les lames se déplacent dans le sens des rainures orangées. Les quatre anomalies aux angles de la figure correspondent aux repères dessinés sur le film.

Des problèmes peuvent tout de même apparaître lorsque l'intensité du faisceau fractionné est modulée par un collimateur multi-lames en RCMI. Le mouvement des lames, doit alors être interrompu, puis reprendre en même temps que le faisceau. Ainsi, si de bons résultats sont obtenus à débit modéré (320 UM/min) sur un Varian 2100C (Kubo and Wang, 2000), des problèmes sont observés à haut débit (600 UM/min) sur un Clinac 21EX par Duan *et al.* Cette équipe a irradié des films par une « fenêtre glissante » se déplaçant à 2,5 cm/s en utilisant un collimateur multi-lames dynamique (dMLC). Les profils avec gating présentaient des points froids et chauds pouvant différer de 5% par rapport au faisceau sans gating (Duan et al., 2003). La Figure 53, page 135 reprend un des graphiques les plus parlants de cette étude.

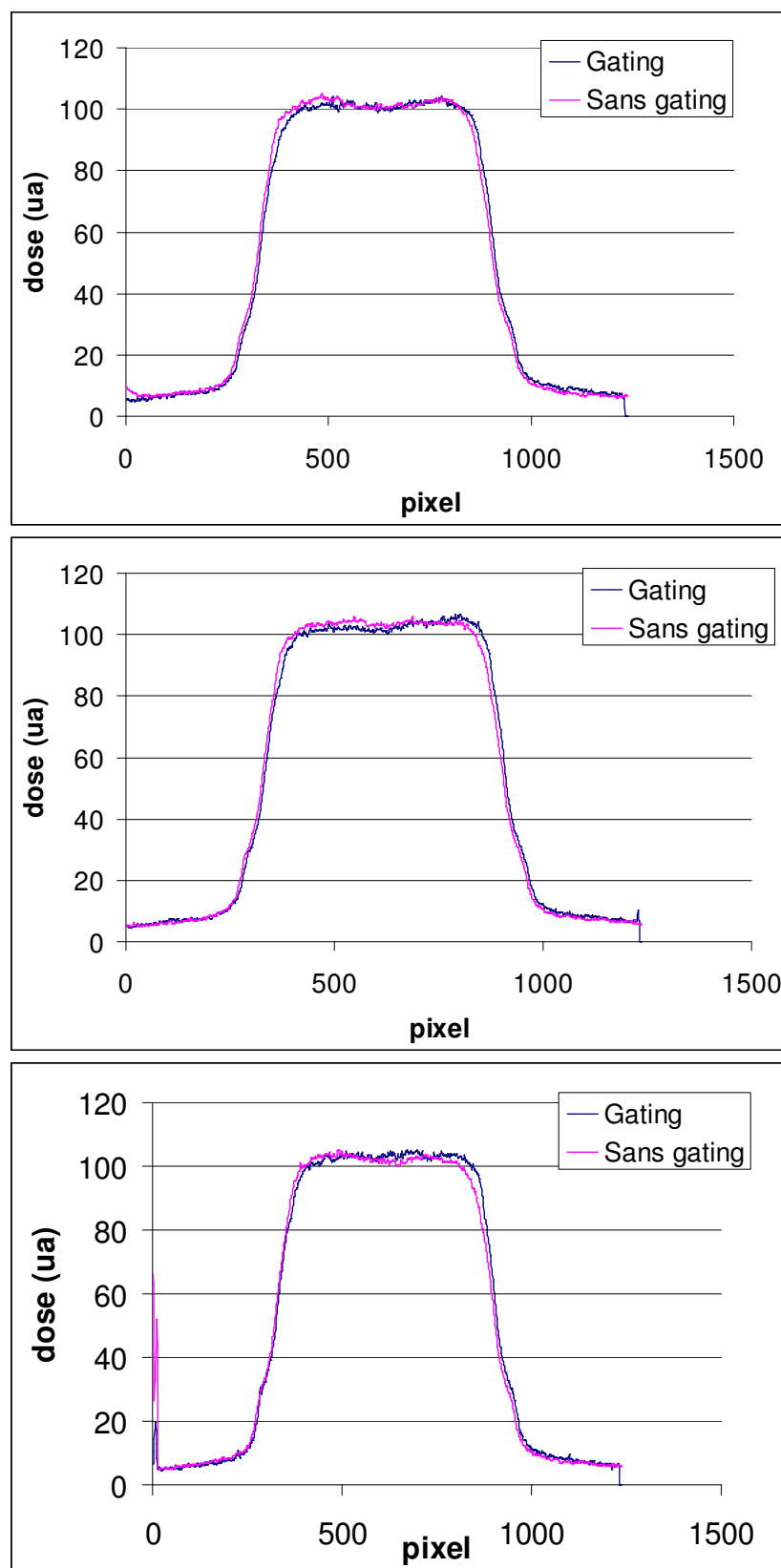


Figure 52 : Profils dans le sens du déplacement des lames du MLC relevés sur films pour la séquence « top IMRT » avec et sans synchronisation respiratoire (gating). Les profils sont réalisés pour trois hauteurs le long de la fenêtre glissante : axe du faisceau (figure du haut), partie inférieure (centre) et supérieure (bas). Les profils sont normalisés à 100 ua sur l'axe du faisceau.

C'est à la lecture de ces études que nous avons réalisé les tests présentés dans cette section. Une de nos inquiétudes concernait la capacité de nos accélérateurs à délivrer un faisceau en petites fractions et notamment lorsque l'intensité était modulée par un MLC (RCMI) ou par les mâchoires du collimateur principal (filtre dynamique).

La Figure 50, page 131 nous a rassuré quant à l'utilisation de filtres dynamiques en RSR puisque aucun point chaud ou froid n'a été observé sur les profils de faisceaux modulés. De plus, même lorsque le faisceau était exagérément fractionné (fractions $< 2UM$), la dose à l'axe n'était pas altérée de plus de 0,4% (Tableau 14, page 129 et Tableau 15, page 132). Il faut noter que l'écart type de la dose pour les plus petites fractions était multiplié par 4 par rapport au faisceau ininterrompu.

Avec le MLC, nous n'avons pas *réussi* à reproduire le problème évoqué par Duan (Figure 53, page 135). Les profils mesurés pour une séquence de RCMI simple (fenêtre glissante) ne présentaient pas les « créneaux » qu'ils avaient observés (Figure 51, page 133 et Figure 52, page 134). Il semble donc raisonnable d'envisager de traiter les patients en RCMI avec synchronisation respiratoire. Il faut cependant garder à l'esprit que les séquences d'une RCMI réelle sont plus complexes que cette simple fenêtre glissante et nécessitent probablement un contrôle qualité approprié.

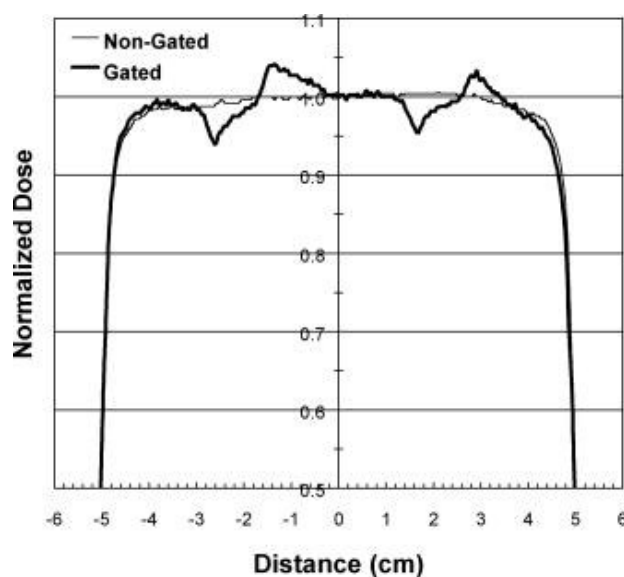


Figure 53 : Profils de dose obtenus sur films. Les faisceaux sont délivrés par une fenêtre glissante avec et sans gating. Source : Duan *et al.* (Duan et al., 2003)

Les bonnes performances de ces appareils modernes sont liées à leur conception technologique. Les « Clinac » disposent en effet d'un canon à électrons "triode" permettant grâce à une grille de commande supplémentaire de mieux maîtriser le débit de la section accélératrice en contrôlant le départ et l'interruption du faisceau de manière instantanée. Il est admis que le délai entre l'entrée du marqueur dans la fenêtre de tir et le déclenchement du faisceau est inférieur à la milliseconde sur ces nouveaux accélérateurs ; les constructeurs parlent de dizaines de microsecondes. A titre indicatif, pour des modèles plus anciens, Minohara et al. (Minohara et al., 2000) et surtout Shirato et al. (Shirato et al., 2000) ont mesuré ce délai de façon originale, comme illustré sur Figure 54, page 136.

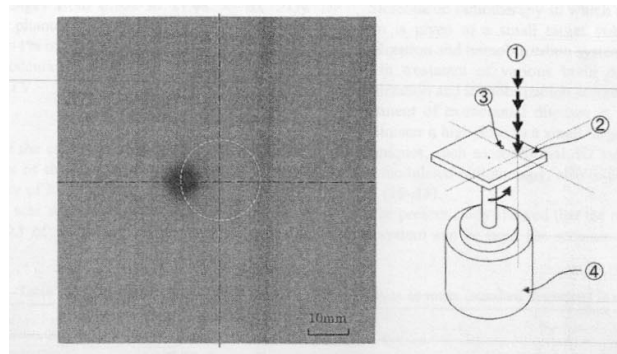


Figure 54 : Méthode proposée par Shirato et al. (Shirato et al., 2000) pour mesurer le délai de déclenchement de l'accélérateur. Des films radiologiques sont mis en rotation sur un petit moteur avec une vitesse connue. Un petit faisceau circulaire est synchronisé à cette rotation. En augmentant la vitesse de rotation, la tache sur le film se décale par rapport à la position ciblée. Ce décalage angulaire permet de remonter au délai de déclenchement (ici 90 ms).

III.4. Validation croisée du spiromètre et du 4D-CT

Ce travail a fait l'objet d'un article publié en octobre 2005 dans le numéro 63(2) de *l'International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* (Simon et al., 2005) qui fait suite.

LUNG VOLUME ASSESSMENT FOR A CROSS-COMPARISON OF TWO BREATHING ADAPTED TECHNIQUES IN RADIOTHERAPY

Luc Simon, M.Sc.¹, Philippe Giraud, M.D, Ph.D.¹, Vincent Servois, M.D.², Jean-Claude Rosenwald, PhD.¹

Departments of ¹Radiation Oncology and ²Diagnostic Imaging, Institut Curie, Paris, France

Corresponding author:

Luc Simon
Service de Physique Médicale - Institut Curie
26, rue d'Ulm
75005 Paris – France
Tél.: (33) 1 44 32 44 90
Fax: (33) 1 44 32 45 09
luc.simon@curie.net

Acknowledgements:

Supported in part by Grants "STIC 2003" from the French Minister of Health and from "La Ligue contre le Cancer - Comity of Paris". The authors would like to thank M. Saliou, J.Y. Kristner, J.P. Lacomme, C. Lehobey and T. Lemoine for the technical support of the conception of our phantom.

Short title: Cross-Comparison Of Two Breathing Adapted Techniques

III.4.1. Abstract

Purpose: To assess the validity of gated radiotherapy of lung by using a cross-check methodology based on 4D-CT exams. Variations of volume of a breathing phantom was used

as an indicator. **Methods and Materials:** A balloon was periodically inflated and deflated by a medical ventilator. The volume variation (ΔV) of the balloon was measured simultaneously by a spirometer, taken as reference, and by contouring 4D-CT series (10 phases) acquired by the Real-time Position Management system (RPM). Similar cross-comparison was performed for two lung patients, one with free breathing (FB), the other one with deep-inspiration breath-hold (DIBH) technique. **Results:** During FB, ΔV measured by the spirometer and from 4D-CT were in good agreement: the mean differences for all phases were 8.1cc for the balloon and 10.5 cc for a patient-test. End-inspiration (EI) lung volume has been shown to be slightly underestimated by the 4D-CT. The discrepancy for ΔV between DIBH and end-expiration (EE), measured from CT and from spirometer respectively was less than 3%. **Conclusions:** Provided that each slice series is correctly associated with the proper breathing phase, 4D-CT allows an accurate assessment of lung volume during the whole breathing cycle (ΔV error < 3% compared to the spirometer signal). Taking the lung volume variation into account is a central issue, in the evaluation and control of the toxicity for lung radiation treatments.

Keywords : Lung radiotherapy - 4D - Deep Inspiration Breath Hold - Respiratory Gating - Spirometer

III.4.2. Introduction

Ling et al. have recently shown that, using new technologies, an increase in the precision of radiotherapy for Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) can potentially lead to an important increase of tumor control (Ling et al., 2004). In particular, high-tech could allow the dose escalation that is required for a better local control and overall survival in case of NSCLC (Rengan et al., 2004). The main obstacle to administrate higher doses is the toxicity of radiation to critical organs (Emami et al., 1991), in particular to the lung itself.

To avoid radiation-induced side effects, a central issue is to reduce the margins around clinical target volumes (CTV) used to take into account uncertainties of treatment delivery. Then, the volume of tissue that receives a significant dose would decrease.

The largest uncertainty that can be reduced in thoracic radiotherapy is the respiratory-induced target motion (Ekberg et al., 1998, Armstrong, 1998).

Various technical solutions have been proposed to reduce this effect (Langen and Jones, 2001, Giraud et al., 2003).

A first simple approach is to ask the patient to hold his breath during the treatment. This breath-hold (BH) is generally performed voluntarily in deep inspiration (DIBH) with a spirometer and a visual feedback to the patient (Hanley et al., 1999, Garcia et al., 2002b) or without any monitoring device (Barnes et al., 2001). Using Active Breathing Control system (ABC), BH can also be actively controlled by a valve in the spirometer (Wong et al., 1999).

Other techniques have been developed to treat during free breathing (FB). This second approach consists in synchronizing beam-on and beam-off periods with the motion of one or several markers placed on the patient's chest (Vedam et al., 2001, Hugo et al., 2003, Minohara et al., 2000) or directly inside the tumor (Shimizu et al., 2001). These techniques are generally called *gating*.

For treatment planning purpose, a Computed Tomography scan (CT), is generally performed according to the breathing adapted technique. For BH techniques, CT slices are acquired during one or several monitored BH. For gating techniques, the same external marker as used for treatment is used to trigger or synchronize CT acquisitions: these exams are denoted Respiration-Triggered CT (Ford et al., 2002) (or prospective CT) and 4D-CT (Ford et al., 2003) (or retrospective CT) respectively.

In all cases, the quality of the treatment is strongly dependent upon the volume of healthy lung which is included into the treatment volume, with respect to the total ipsi-lateral or bi-lateral lung volume (Bradley et al., 2005). These volumes, which are involved in dose volume histograms analysis, must be known accurately since they are frequently used as an index to evaluate the benefit of respiratory-gated techniques (Starkschall et al., 2004). For prospective and retrospective CT data acquisition, this evaluation is subject to several uncertainties. In addition to the uncertainties encountered in static mode (choice of proper threshold for contour delineation, limitations in the algorithm for volume reconstruction) the breathing motion introduces other sources of inaccuracy which are difficult to quantify for free breathing conventional CT. In prospective or retrospective CT acquisition, there is a better

control of the respiratory phase, but there is still some movement during each slice acquisition or some uncertainty related the exact time when the image was acquired (associated to the sorting process for 4D-CT). In contrast, spirometric techniques provide a mean to measure the lung volume variation as a function of the respiratory phase.

In this work we combined and compared the volume information obtained by these two systems, spirometer and 4D-CT, to check the accuracy of lung volume assessment. This study was performed using a balloon and a medical ventilator to serve as a breathing phantom. These results were compared to clinical cases.

III.4.3. Material and methods

We used as *breathing* phantom a balloon which is normally dedicated to manual ventilation of patients. The volume variation (ΔV) of the balloon was recorded simultaneously by a spirometer and by a 4D-CT scan. The results were then analyzed and compared. Simultaneous spirometric and CT data acquisition was also performed for two patients. In all cases, ΔV was chosen as an indicator for our cross-comparison.

Spirometer:

We used a Fleisch Pneumotachograph (spirometer) dedicated to DIBH radiotherapy (SpiroDyn'RX, Dyn'R, Muret, France). In a Fleisch Pneumotachograph, the air circulates in a tube and its flow is obtained by measuring a pressure difference between two points of this tube (Turney and Blumenfeld, 1973). Integration of flow with time gives the air volume. The requirement of spirometers dedicated to radiotherapy is to have no drift when the air flow is equal to zero, i.e. during BH (Zhang et al., 2003) (see Figure 55). Spirometer calibration is checked daily with a 3000 cc syringe, and if an error larger than 3% is observed a new calibration is performed with the same syringe. A software (SpiroDyn'RX, v1.12 u) allowed to record the spirometer signal and to save the results as an ASCII file. The origin of the volume scale (0.0 cc) was automatically set at the end of the first expiration when the air flow direction changed (i.e. from expiration to inspiration). The sampling rate was approximately 100 s^{-1} . In clinical routine, CT scans are performed during only one DIBH.

4D-CT Reconstruction:

The Real-time Position Management (RPM) system (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) has been fully described in other studies (Vedam et al., 2001, Berson et al., 2004). It consists of a plastic box with two reflectors, illuminated by an infrared light and followed by a CCD camera. The marker is generally placed on patient's abdomen where the motion amplitude is maximum (i.e. midway between umbilicus and xiphoid tip). During the acquisition, the CCD camera records the motion of RPM marker and the corresponding signal is stored in an ASCII file. This file mainly contains for each sample the following information: time stamp, motion amplitude, and breathing phase. Breathing phase was defined as follows. For a complete breathing cycle, phase ranges from 0% to 100%: phase 0% and 100% are respectively the beginning (end-inspiration or EI) and the end (next EI) of the cycle. Then, for a given breathing cycle, phase is proportional to time between two EI ; end-expiration (EE) corresponds approximately to 60%. The RPM sampling rate is approximately 25 s^{-1} . This RPM system is used during 4D-CT scans and during treatment to synchronize the beam-on periods. A LightSpeed QX/i CT (General Electric Co., Waukesha, WI) was used to acquire full 4D-CT series. The acquisition principle was as follows: 10 slices were acquired for each table position. The delay between two table steps was chosen to be slightly longer (+ 1 second) than the breathing cycle duration to insure a coverage of an entire cycle for each table position. Thus, we obtained for each slice of the object, a representation at 10 different phases of the breathing cycle. A typical 4D-CT could produce more than 1000 images per session. By combining the RPM file and these images according to a common time stamp, it was possible to retrospectively rearrange the full set of images with respect to their corresponding phases. This was performed using a specific software (Advantage 4D, GE Medical Systems, Waukesha, WI) (Vedam et al., 2003a, Wagman et al., 2003, Keall, 2004, Underberg et al., 2004). Thus, 10 CT series were reconstructed at different phases, from 0% to 90%, in increments of 10%. These series were built using a tolerance phase interval: e.g. series at EI (0%) could be made with images that ranges from phase 95% to 6%. In this paper, we denote *3D-CT*, the traditional CT acquisitions. 4D-CT denotes a CT with a retrospective rearrangement of images according to their breathing phases. Time is considered as the fourth dimension.

Phantom:

On the CT couch, a medical ventilator periodically blew oxygen in the spirometer (Figure 56). A deformable plastic balloon was connected to the spirometer output. The balloon was

successively inflated by the ventilator (actively) and deflated (passively). An adhesive tape on the ventilator oxygen output allowed to control the deflation speed. Frequency and oxygen flow were chosen to be consistent with a human breathing: cycle duration was 5,5 s, peak-to-peak amplitude was 0.95 L. The external marker (RPM) was placed on the top of the balloon and its motion was recorded by the CCD camera. A 4D-CT acquisition of the breathing balloon was performed (120 kV, 100 mA). Slices width was set to 2.5 mm. ΔV of the balloon was obtained directly by the spirometer, and measured on 4D-CT images (Figure 57).

Volume measured with CT:

On CT slices, inner surface of the balloon was automatically delineated using the segmentation tool of an Advantage Window console. Segmentation was performed by selecting a point in the balloon and an interval of Hounsfield Units (HU): from -900 to 0. After some minor manual corrections of contours, the balloon volume was automatically computed for each phase.

Volume measured with spirometer:

During CT acquisitions, the spirometer signal was recorded (Figure 55). Six non-successive breathing cycles were isolated from the complete signal. For each cycle, the time scale was converted in a phase scale, using the RPM system formalism: the beginning and the end of the cycles were denoted phase 0% and 100% respectively. Amplitudes of the six cycles were compared and a “mean” cycle was computed from these 6 randomized breathing cycles.

Cross comparison of volume:

First, the marker (RPM) and spirometer signals were compared to check the influence of the mono-dimensional nature of RPM (RPM camera sees only 1D motion, whereas the spirometer measures a 3D volume). Variation of the volume of the balloon obtained from both 4D-CT and spirometer as a function of the respiratory phase were represented on the same figure and then compared. The “real” absolute volume was difficult to know, because the spirometer only gave variations of the volume, starting from EE (0.0 L). Thus, two different methods of superimposition were investigated:

A: Assuming that the first point given by 4D-CT (phase 0%) was the same as the first point of the spirometer curve (EI). In other words we superimposed the maximums of both

curves. This method assumed that EI was the phase where 4D-CT gave the best estimation of the volume.

B: Fitting the 4D-CT data with an exponential curve on the seven first points of 4D-CT (deflation) and with a linear curve for the three last points (inflation). The intersection of these two curves gave a new point, that was assumed to be identical to the minimum volume point of the spirometer curve. In other words, we superimposed the minimum point of spirometer signal and a minimum point of 4D-CT obtained by interpolation. This method assumed that EE was the phase where 4D-CT gave the best estimation of volume.

Patients:

The same cross-validation was performed on two clinical cases. Patients A and B were imaged and their data reviewed on an Institutional Review Board approved protocol, after that an informed consent was obtained. Two successive 4D-CT (4D-CT₁ and 4D-CT₂) of patient A were acquired during FB. Lung volume for each phase of each CT was measured using the segmentation tool: HU interval for segmentation was set at -995/-255. Patient A breathed also in the spirometer during 4D-CT₁ acquisition. RPM and spirometer signals were superimposed to study general trends of their respective baselines. Volume measured by 4D-CT and by the spirometer were then compared with the same method as for the phantom.

For another patient (B), 4D-CT and standard DIBH 3D-CT were acquired. For this patient, ΔV between EE and DIBH was evaluated using these two CT exams, and compared to spirometer signal.

III.4.4. Results

Phantom:

Using the set-up depicted in Figure 56, we obtained a regular and stable human-like *breathing* cycle. An equilibrium was reached for the *breathing of the balloon*. Inflation and deflation were regular and no air leak was observed. This was confirmed by the flatness of the baseline of the RPM signal where the drift was negligible (Figure 58a). The drift was more important for the spirometer signal (Figure 58b). A linear fit was computed on the EI points of ten complete cycles yielding a drift of -1,3 cc/s which was subtracted to the spirometer signal to adjust it (Figure 58c). This drift of the baseline was probably due to the fact that the spirometer had not been designed for this use: input gas was supposed to be at *Body*

Temperature Pressure Saturated conditions (BTPS), and not at ambient Temperature and Pressure (Quanjer et al., 1993).

Information given by RPM marker (motion) and spirometer (volume) was 1D and 3D respectively. These signals are superimposed on Figure 58c using a normalized amplitude. Time matching of the two curves was achieved by shifting the curves in order to superimpose EI points. After adjustment of the spirometer baseline no significant difference was observed between the shapes of curves.

Six non successive breathing cycles from the spirometer signal were superimposed and were found to be very similar: maximum difference between two corresponding points of all curves was 18.0 cc. These 6 cycles were averaged to serve as a reference for the subsequent comparison with ΔV obtained from 4D-CT images. Time scale was converted in a phase scale.

This averaged cycle is shown on Figure 59 where the variation of the balloon volume during a complete breathing cycle is reported. On the same figure, the variation of the balloon volume obtained from segmentation on 4D-CT as a function of the respiratory phase is represented as ten diamonds corresponding to the ten phases. Horizontal error bars represent the phase intervals used by the software to reconstruct the series. Exponential and linear fits used for curve matching according to method B are reported as dashed lines. Mean error (ME) and mean square error (MSE) obtained with both methods are also reported ; error was defined as the absolute difference between the volume of a 4D-CT dot and the point at the same phase of the spirometer curve. Using method B, the error for the 10 different phases was ranged from 0 to 52 cc (mean = 8.1 cc) which was equivalent to the range of 0 to 13% (mean = 2%) of the *tidal volume* (411 cc). These values were significantly higher for method A (mean error = 73 cc). This point is discussed in the next section.

Patients:

Figure 60 shows both the spirometer (L) and RPM (cm) signals of patient A, plotted against the same time scale. This acquisition was performed during 4D-CT₁. The first EI peak was used to match the curves. General shapes of these curves are very similar. Irregularities are clearly visible for both techniques. Baseline trends are also similar. Using this RPM signal 4D-CT reconstruction was performed. Figure 61 represents the comparison (4D-CT vs.

spirometer) of ΔV for the same patient. The mean volumetric difference for the 10 phases of 4D-CT₁ and 4D-CT₂ was 42.0 cc (maximum 151 cc). This represented 2.0% of lungs volume (EE) and 6.1% of the tidal volume. Maximum disagreement was for phase 70%.

A mean cycle of the spirometer signal is plotted on the same figure using superimposition method B. The mean difference between this signal and 4D-CT results was 14.6 cc and 6.4 cc for the 4D-CT₁ and 4D-CT₂ series respectively (mean 10.5cc). These values represented 2.1% and 0.9% of the tidal volume. Maximum disagreement between 4D-CT and spirometer (81 cc) was for phase 30% and represented 3,0% of lung volume (EE) and 12.0% of the tidal volume.

Figure 62 represents on the same graph the lung volume for patient B for different situations:

- (1) During FB (10 phases obtained from 4D-CT)
- (2) During DIBH (obtained from an independent 3D-CT).
- (3) Variation between EE and DIBH as a function of time, after 3 preliminary free breathing cycles (obtained from spirometry)

The lung volume variation between EE and DIBH, measured on 4D-CT and 3D-CT was 1370 cc. This value was consistent with the spirometer value (variation between EE and DIBH at 1320 cc) and was within the tolerance limits (beam-on zone) used to treat this patient (1200-1400 cc).

III.4.5. Discussion

This current work shows that 4D-CT is an effective tool to assess lung volume during the whole breathing cycle. Results were shown to be reproducible and in good agreement with a calibrated and an independent reference (spirometer). An original phantom was used to evaluate the feasibility of our cross-validation methodology, and this methodology was applied on two clinical case. Using the phantom we have shown that, although the RPM system is based on a mono-dimensional (1D) motion, its signal is well correlated to the volume variation (Figure 58). This result is also found for a clinical case. On Figure 60 it is interesting to note that the slight changes in the baseline of RPM signal, which are well known from RPM users, are not due to patient movements, they really reflect irregularities of

the breathing baseline . Indeed they are always well correlated to the spirometer signal, even in case of large irregularities as highlighted with a circle on this figure.

Moreover, for the phantom, and using this 1D signal, we have reconstructed 4D-CT series, each of them consisting of ten 3D-CT series at ten different phases of the breathing cycle. Volume variation between these 10 series was closely correlated to our spirometric reference (Figure 59). Using mathematical method, superimposition of curves was found to be better when it was based on EE series (method B), than on EI series (method A). Results with method B were very close to the best possible superimposition.

This point allows one to conclude that the series attributed to phase 0% obtained from 4D-CT slightly underestimates the maximum lung volume or, in other words, the phase 0% CT acquisition is representative of lung position at approximately phase 5%. These residual uncertainties are probably due to the fact that the volume obtained from 4D-CT series is a mean value of the volume during a phase interval (i.e. 10%). EI peak (between phase 95% and 5%) is generally sharp. It corresponds to a significant and non-monotone volume variation. Mean value of this volume during a 10% phase interval is significantly smaller than the maximum volume. Moreover, the EI peaks are known to be more variable than EE plateau (Mageras et al., 2001, Vedam et al., 2003b). This was for instance demonstrated by Vedam *et al.* who showed that the diaphragm movements for the same phase-based gating window are twice larger for a window centered at EI than at EE (Vedam et al., 2003b). From this point of view, it is recommended to choose a treatment at EE, instead of EI.

Figure 61 demonstrates that 4D-CT can be reproducible. Differences of lung volume between corresponding phases measured on two successive 4D-CT were small (mean 42.0 cc) except during the transition phase (70%) where it amounted to 151cc. These differences are larger than the differences observed on the phantom. Therefore, they can be attributed either to lack of reproducibility in patient breathing or to lack of reproducibility of the contour delineation and volume extraction. However, they are comparable to published results for DIBH: differences of lung volume measured on two DIBH 3D-CT acquired the same day ranged from 4 to 108 cc (10 patients) when using the ABC system (Wilson et al., 2003) and ranged from 3 to 114 cc (8 patients) using the Dyn'R system (Simon et al., 2004b). For patient A, 4D-CT and spirometer results were in good agreement. After superimposition based on EE (method B), the maximum discrepancy between spirometer and 4D-CT was only

8cc (phase 30%). Moreover the agreement between spirometer and CT was still valid in the case of patient B (Figure 62) where there were large lung volume variations and, consecutively, rapid air flow through the spirometer. The volume variations between DIBH and EE measured by CT (4D and 3D) and spirometer respectively, were found to be in very good agreement (disagreement < 3% of lung volume). This agreement gives confidence in the spirometer response at high air flow rate, although it is built with low rate sensors. In this study, the volume was used as an indicator for the following reasons. Lung volume variation is highly correlated with breathing and volume is easy to measure on CT images with automatic tools of segmentation. Assuming that the same HU intervals are set for volumetric reconstruction, there is very little intra- or inter-observer variability, which is not the case with manual distance measurement of e.g. diaphragm. Furthermore, volume measurement is not modified in case of set-up errors or even if the patient moves between two CT acquisitions. Finally, variation in volume can be directly measured with a spirometer, and compared with CT results.

The central issue of a NSCLC treatment plan is the assessment of lung toxicity, which is the main limitation to dose escalation and to higher local control. In this perspective, it is common to use volume-dependent tools: mean dose, dose volume histogram (DVH), equivalent uniform dose (EUD) or normal tissue complication probability (NTCP) (Niemierko, 1997, Mechalakos et al., 2004, Wagman et al., 2003, Rosenzweig et al., 2000, Pedersen et al., 2004, Frazier et al., 2004, Remouchamps et al., 2003c, Garcia et al., 2002b, Wilson et al., 2003, Barnes et al., 2001, Lu et al., 2000). Therefore, uncertainties on volume assessment should be minimized. During FB, the lung volume variation from EE to EI, can be larger than 25% (24.9% and 28.5% for patient A on 4D-CT₁ and 4D-CT₂ respectively). Lung volume measured on a 3D-CT, acquired during FB is assumed to be a mean value, generally closer to EE than to EI. This can lead to uncertainties in e.g. DVH computation. Such volume uncertainties of 3D-CT are well known. Chen *et al.* have shown, using a computer simulation, that significant changes in shape and volume of moving objects can happen when no motion management is used. The object length obtained with simulated 3D-CT was up to 2 cm shorter or twice the axial motion amplitude, than the real length (Chen et al., 2004). Shen *et al.* (Shen et al., 2003) have found, using a rigid moving phantom, that for a GTV consisting of a 2.8 cm³ sphere, the volume error, depending on respiratory period, can range from 16% to

110% for axial CT. It only ranged from 2% to 16% for an EE gated CT, using RPM system. However, smaller relative variations are expected for lung volumes which are much larger.

This study has shown that, assuming that HU intervals are correctly set, 4D-CT gives a good assessment of lung volume with a maximum error of 3%. This could allow a better knowledge and control of the risk in lung radiotherapy. This can be added to other known benefits of breathing adapted radiotherapy in term of immobilization of target and dose optimization. In our institute, we use 4D-CT in clinical routine for treatment planning of patients treated with gated radiotherapy (RPM). 12 patients have been treated with this technique (6 breast cancers, 6 lung cancers). Treatments were delivered at EI, which is preferred to EE for dosimetric reasons, with an amplitude based gating window corresponding to a motion of the marker < 5 mm. We estimate after this study that this treatment window corresponds to a lung volume variation representing about 3% of the total lung volume (EE). In a recent publication, lung volume monitored by a spirometer has been shown to be a better surrogate than external marker position to know the target position (Hoisak et al., 2004). This confirms our choice to use spirometer as a reference. Further studies are under progress to evaluate the dosimetric benefits of 4D Radiotherapy.

III.4.6. Figures and legends

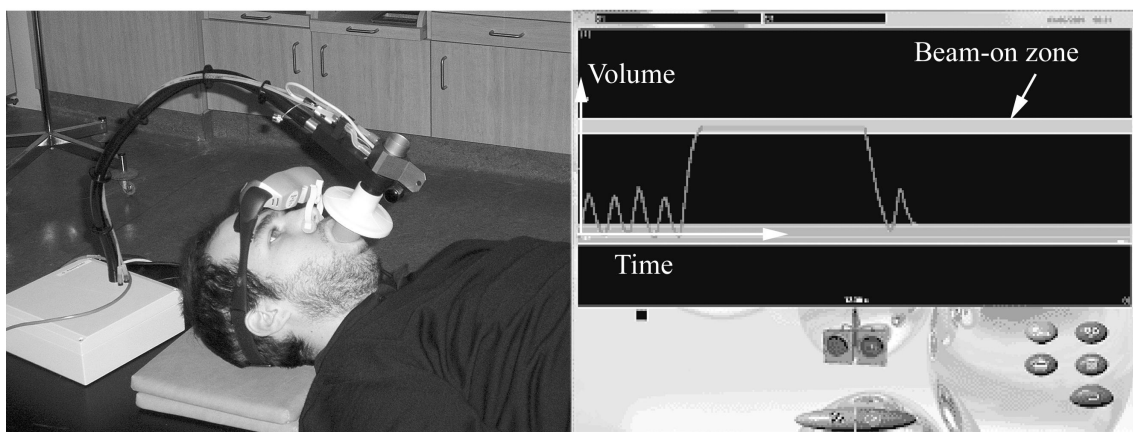


Figure 55: Spirometer is used with mouth adapter, nose-clip and video-glasses (left) for visual feedback. The volume variation is displayed as a function of time (right) and made visible to both the patient and the operator. For DIBH technique, the patient breathes freely at least 3 times and holds his breath in the beam-on zone defined during a training session. Tolerance on both baseline and beam-on zone is 0.2 L. In this study spirometer is used in FB to record ΔV .

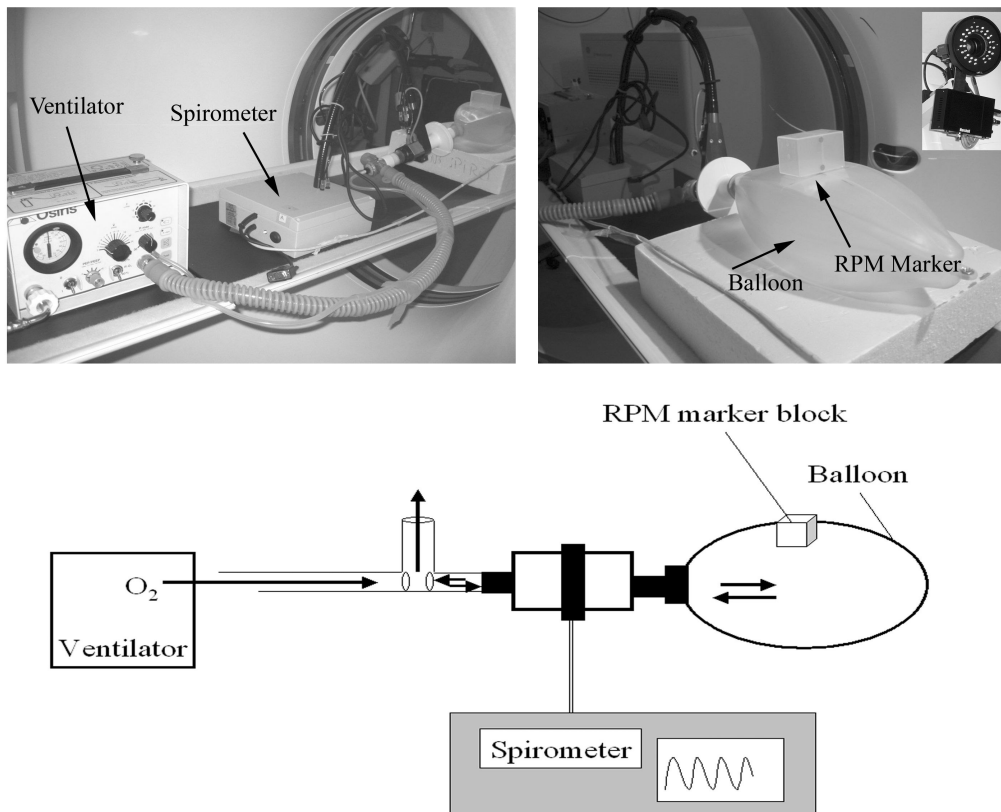


Figure 56: On the 4D-CT couch, a medical ventilator (top left) blows oxygen in a balloon (top right) through a spirometer. The RPM marker is fixed on the balloon with an adhesive tape and the infrared CCD camera records its motion (top right corner). A schematic representation (bottom) illustrates the complete oxygen cycle in the phantom. A valve allows to separate oxygen input and output. The output flow is controlled by obstructing the output tube (vertical arrow).



Figure 57: Example of an axial CT slice of the balloon at mid-inspiration.

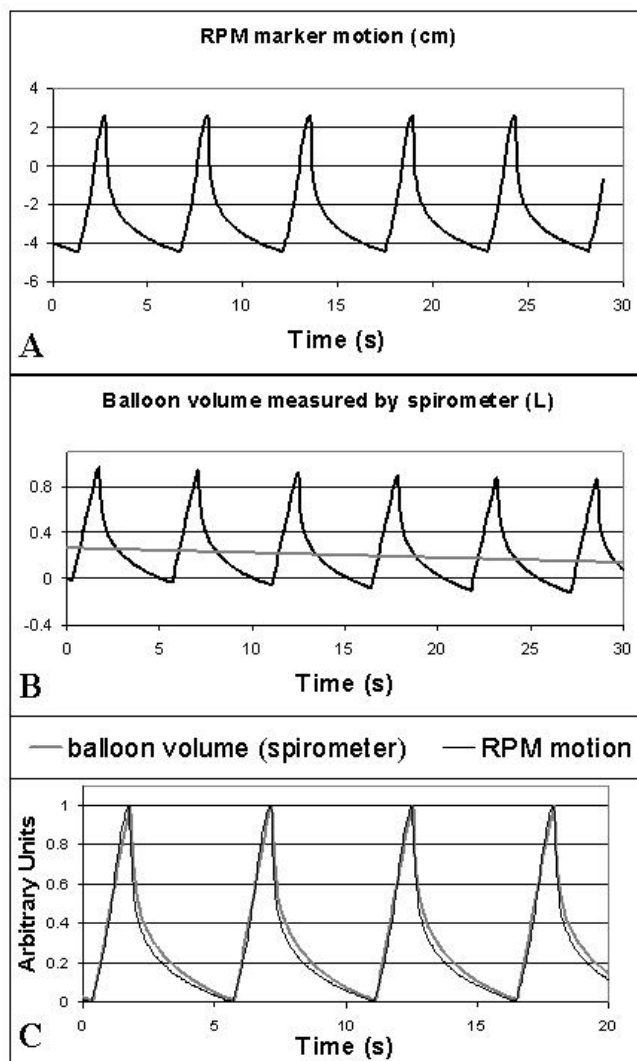


Figure 58: A: RPM marker motion measured on phantom. B: Spirometer signal recorded simultaneously. Linear fit used to adjust baseline is also reported. C: Superimposition of both curves after correction for baseline drift (for spirometer), time shift adjustment and normalization.

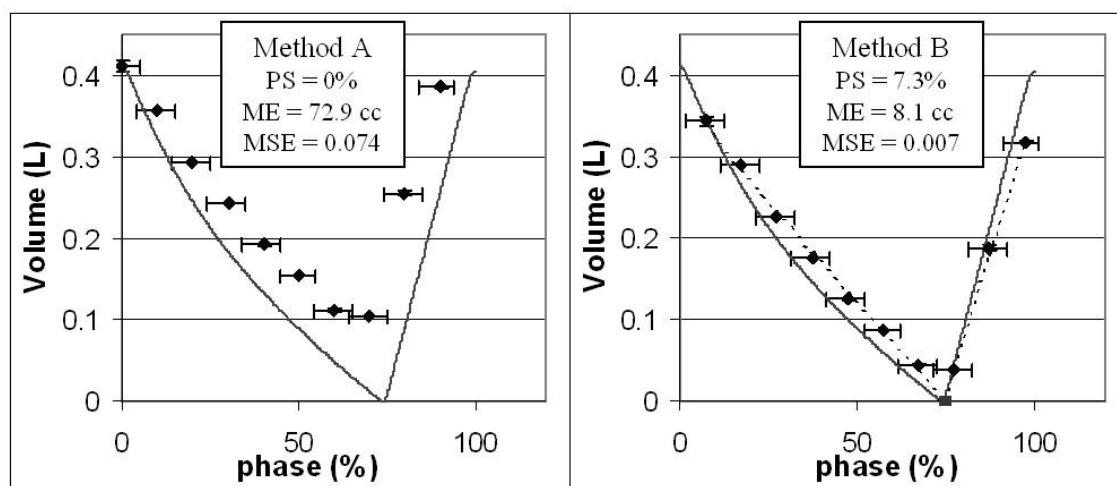


Figure 59: Phantom volume during a breathing cycle, measured with 4D-CT (diamonds) and spirometer (solid line) respectively. Curves were superimposed using two methods (see text). Horizontal and vertical error bars on 4D-CT diamonds are the phase tolerance of slice sorting and the standard deviation (2 SD) obtained after two delineation respectively. PS = Phase shift. ME = mean error. MSE = Mean Square Error.

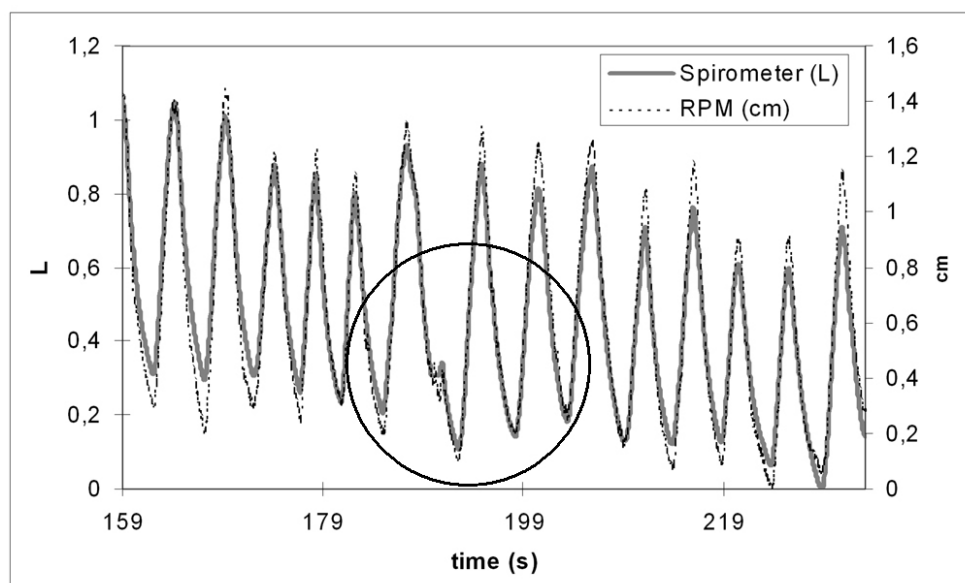


Figure 60: RPM marker motion (cm) and spirometer signal (L) of patient A during FB. Both curves were plotted with the same time scale, and they were matched using the first EI peak. Breathing irregularities, seen by both methods, are highlighted inside the circle.

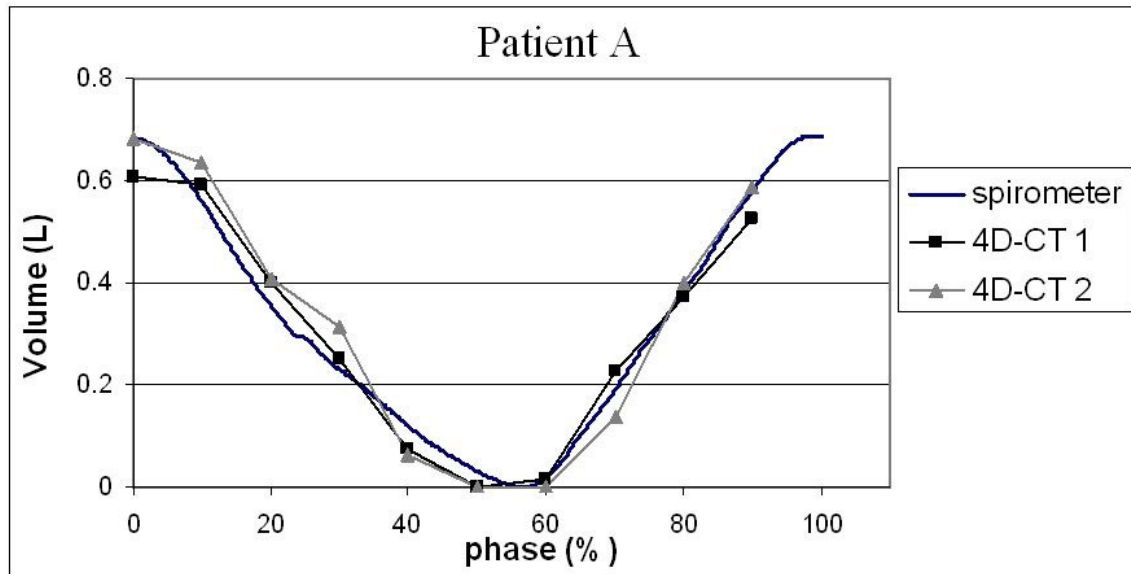


Figure 61: Lung volume variation ΔV of *patient A* during a breathing cycle. Results of two 4D-CT acquisitions and the spirometer mean cycle acquired during the first series (4D-CT₁) were plotted. The origin of the volume axis is set at EE for comparison purpose.

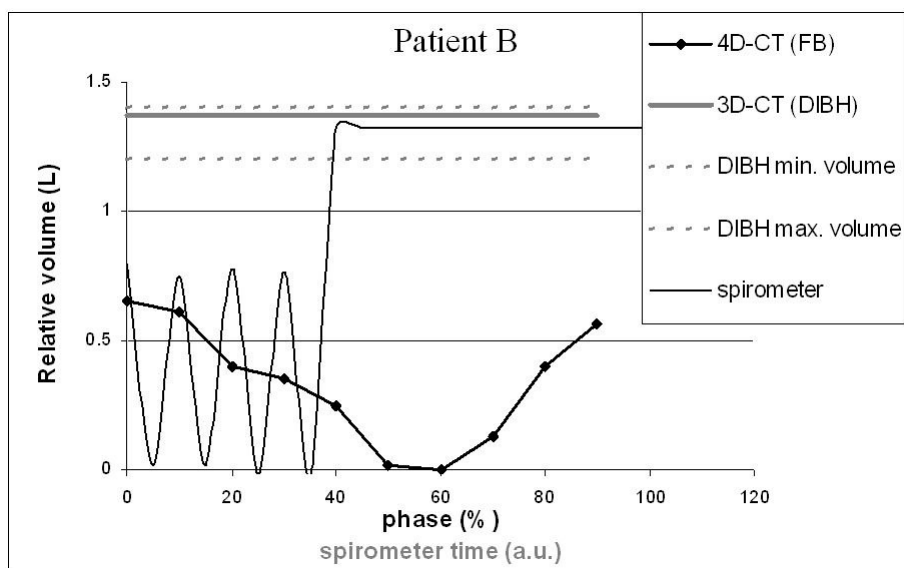


Figure 62: Lung volume variation ΔV of *patient B* from two types of CT acquisition. A 4D-CT (solid curve through diamonds) and a standard 3D-CT (horizontal solid line) are acquired during FB and DIBH respectively. Lung volume is computed after delineation. The spirometer signal (solid curve) acquired during DIBH 3D-CT is also plotted with an arbitrary time scale. Beam-on zone of the spirometer is plotted using dashed horizontal lines (see Figure 55). The origin of the volume axis is set for all curves at the minimum of the FB cycle (EE).

Chapitre IV Applications cliniques

IV.1. Mise en oeuvre clinique de la RAR à l'Institut Curie

IV.1.1. Le protocole STIC RAR

Le programme du STIC (Soutien des Innovations Diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses) de l'année 2003 proposait de soutenir la RAR (Radiothérapie Asservie à la Respiration). Il s'agissait de mettre en œuvre et d'évaluer dans 20 centres français trois systèmes : RPM, ABC et SpiroDyn'RX.

L'évaluation comportait deux versants. D'une part, une évaluation médico-économique cherchait à chiffrer le coût de la RAR en termes de matériel, de temps et de personnel (cet aspect ne sera pas abordé ici). D'autre part, il fallait évaluer les bénéfices cliniques de ces techniques en comparant leurs résultats avec des patients témoins ne bénéficiant pas de la RAR. Cette étude, prospective mais non randomisée, concernait les cancers du poumon et du sein. Elle s'appuyait sur des indicateurs dosimétriques, des observations de suivi clinique des patients sur 24 mois, mais aussi sur des questionnaires de satisfaction des patients et du personnel soignant. Enfin, une équipe de psychologues était associée à l'étude pour évaluer le vécu des patients face à ces nouveaux traitements pour lesquels ils sont parfois acteurs.

Chaque centre devait remplir des cahiers pour chacun de ces deux versants (observations cliniques et étude médico-économique), puis les données étaient saisies et analysées par des statisticiens.

La pratique de la RAR à l'Institut s'est donc faite dans le cadre assez rigide du protocole de ce programme STIC (des extraits du protocole sont en Annexe 2). L'immense majorité des patients traités en RAR a été incluse dans l'étude.

L’Institut dispose de deux des trois systèmes : le SpiroDyn’RX et le RPM. La pratique mise en œuvre à l’Institut Curie pour traiter les patients en utilisant ces systèmes est décrite dans les sections IV.1.2 et IV.1.3 et résumée dans les Tableau 16 et Tableau 17, page 160. Le système ABC a été évalué dans deux autres centres français. Les différentes étapes décrites ci-après sont la transposition des instructions précises sur lesquelles se sont mis d’accord les 20 centres.

IV.1.2. Utilisation clinique du système SpiroDyn’RX

IV.1.2.1. Séance d’entraînement

Le patient est généralement convoqué pour une séance d’entraînement afin de se familiariser avec le système et de choisir son volume de blocage de référence (V_{BIPR} , voir section II.2.3.3, page 53). Cette séance est extrêmement importante pour le bon déroulement du traitement. Le système est présenté au patient et des explications sur la méthode lui sont fournies. Il est ensuite mis en position de traitement (PTT), avec les accessoires de contention qui seront utilisés par la suite, ainsi que les accessoires du système (pince-nez, lunettes, spiromètre) comme l’illustre la Figure 9, page 52. Il lui est demandé d’effectuer plusieurs apnées en inspiration profonde. Ensuite, un volume pulmonaire de blocage en inspiration profonde de référence (V_{BIPR}) est choisi en concertation avec lui. V_{BIPR} doit être un compromis entre l’inspiration maximum possible entraînant les bénéfices dosimétriques optimaux attendus (voir II.2.5) et une inspiration moins profonde assurant le confort du patient qui, au cours de son scanner et de son traitement, devra maintenir quotidiennement plusieurs apnées à ce niveau. Généralement il est conseillé de choisir une valeur correspondant à 60-80% de l’inspiration maximale (Figure 63, page 156).

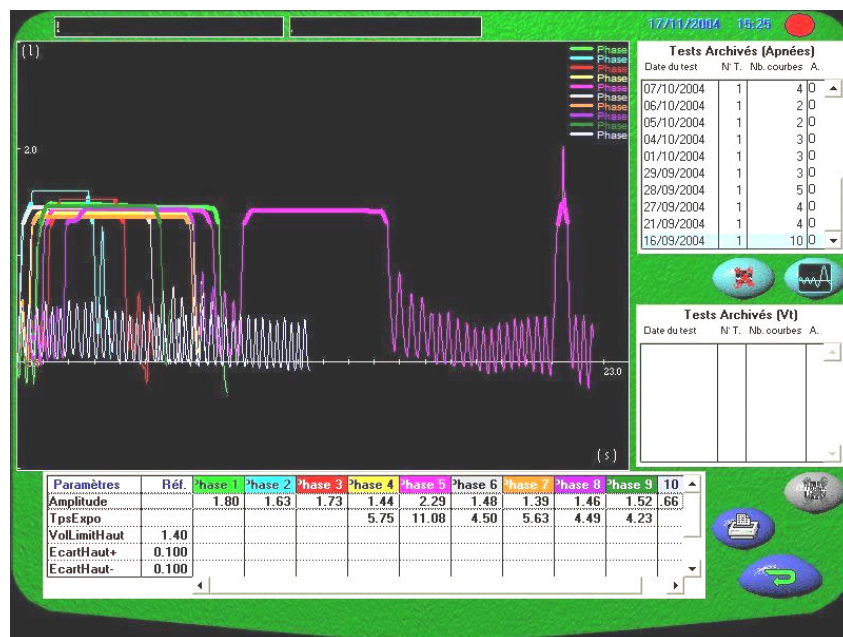


Figure 63 : Copie d'écran du logiciel spiroDyn'RX à la fin d'une séance d'entraînement. Les différentes courbes correspondent aux différents essais du patient, qui réalise plusieurs apnées en inspiration profonde (plateaux). L'équipe médicale en concertation avec le patient décide d'un niveau de blocage adapté au patient.

Théoriquement il faut également choisir les tolérances $\pm \Delta V_{BIPR}$ et $\pm \Delta V_0$ (demi épaisseurs des bandes vertes et grises de la Figure 9, page 52). La pratique courante consiste à les fixer ainsi pour tous les patients :

$$2\Delta V_{BIPR} = 2\Delta V_0 = 0,2 \text{ L}$$

Ce choix se base sur notre propre expérience et sur celle de deux autres équipes (Kalender et al., 1990, Garcia et al., 2002a).

IV.1.2.2. Préparation du traitement

Le spiromètre est placé sur la table du simulateur pour les séances de centrage et de simulation. Les apnées nécessaires pour réaliser ces clichés sont courtes et faciles à obtenir du patient. Les séances se déroulent exactement comme des séances classiques, excepté que les clichés sont réalisés en deux exemplaires : RL et BIP. Les marques à la peau sont généralement réalisées en RL. Il est en effet plus facile de positionner par la suite le patient ainsi. Ceci doit être pris en compte pour l'acquisition TDM et la planification. En effet, le référentiel tatoué peut se déplacer de plusieurs millimètres entre la RL et le BIP. Une

première solution consiste à utiliser la table comme origine de l'axe *y*. Il est également possible, comme le font certains centres, d'utiliser un double marquage avec deux couleurs, pour différencier les marques correspondant à la RL et au BIP.

L'acquisition TDM est l'étape la plus délicate de l'utilisation du spiromètre. Il s'agit de démarrer et de réaliser toute l'acquisition lorsque le patient bloque sa respiration et que son signal se situe dans la « zone verte ». Il est recommandé d'avoir un scanner suffisamment récent pour permettre, d'une part une acquisition hélicoïdale suffisamment rapide pour être réalisée en une seule apnée du patient et d'autre part, un démarrage rapide du scanner au moment opportun. En effet, certains appareils ne permettent pas de savoir exactement quand commence l'acquisition après que l'opérateur ait actionné le bouton de démarrage. La durée du délai dépend de l'état de chauffe de l'appareil. Pour ces *vieux* appareils, il est souvent nécessaire de réaliser l'acquisition des données anatomiques du patient en plusieurs séries qu'il faut ensuite regrouper. Il est évidemment préférable de réaliser l'acquisition en une seule apnée. Avec un scanner assez récent à 4 barrettes par exemple, l'acquisition dure moins de 40 secondes. C'est généralement l'apnée la plus longue demandée au patient.

Selon le protocole STIC RAR (Annexe 2), trois acquisitions sont réalisées : deux en blocage en inspiration profonde (BIP) et une en respiration libre (RL). Cette dernière a une double utilité. Elle sert à réaliser une planification de secours au cas où le patient ne supporterait plus la technique en cours de traitement. De plus, elle permet d'évaluer les bénéfices dosimétriques de la technique, en comparant les planifications BIP et RL.

Dans le cas du CBNPC, une des deux acquisitions BIP se fait après injection d'un produit de contraste. Il n'est malheureusement pas possible d'injecter le produit lors des trois acquisitions. Sur chaque série d'images, une planification est ensuite réalisée après avoir délinéée la cible (GTV ou CTV pour le sein) et les organes à risques.

IV.1.2.3. Séances de traitement

Les séances de traitement ainsi que les images portales en BIP sont réalisées généralement par un accélérateur synchronisé ou non avec le spiromètre. La plupart du temps, une apnée suffit pour délivrer la totalité d'un faisceau. Il est tout de même conseillé, d'utiliser un débit de dose élevé (>300 UM/min), lorsque celui-ci est disponible. Mise à part l'utilisation du spiromètre, les séances se déroulent comme pour un traitement normal.

IV.1.3. Pratique clinique de la radiothérapie synchronisée (RPM)

IV.1.3.1. Préparation du traitement

Les étapes de la radiothérapie synchronisée (RSR) à l’Institut Curie (technique RPM) sont sensiblement les mêmes que celles de la radiothérapie conformationnelle classique (voir section I.2.3).

Aucun guidage audio ou visuel n’est utilisé pour la technique RPM et aucune préparation particulière, ni entraînement du patient n’est réalisé. Plusieurs équipes ont cependant montré que le guidage audio (instructions régulières demandant d’inspirer et de souffler) ou visuel (lunettes vidéo, écran) pouvait aider à rendre la respiration plus régulière (Mageras et al., 2001, Kini et al., 2003). Vedam *et al.* remarquent que le guidage audio tend à augmenter l’amplitude respiratoire (Vedam et al., 2003b).

La première séance au simulateur (*centrage*) se déroule sans appareillage particulier. Certaines équipes utilisent le système RPM couplé à la fluoroscopie pour choisir la largeur de fenêtre et la phase de traitement.

L’acquisition des données anatomiques est réalisée en utilisant le scanner 4D (voir II.3.3). Conformément au protocole du projet STIC 2003, deux acquisitions 4D et une acquisition 3D conventionnelle en RL sont réalisées (voir Annexe 2). Il faut noter que certaines équipes, non équipées du scanner 4D utilisent le RPM en « respiration bloquée » (Nelson et al., 2005). Comme pour un scanner en BVR, il est alors demandé au patient de bloquer sa respiration pendant l’acquisition. Le marqueur permet alors de vérifier la continuité du blocage plutôt que sa validité. En effet, comme nous l’avons vu, le signal du système RPM donne une indication relative de la position, sans origine.

A partir des données des deux acquisitions du scanner 4D, les images correspondant à la phase de traitement sont extraites et utilisées pour la planification. Ce peut être la série correspondant au pic d’inspiration (0%). A l’Institut Curie, pour avoir une estimation plus juste du mouvement résiduel des structures au sein de la fenêtre de traitement en *gating*, les trois séries correspondant à la fin d’inspiration (90% + 0% + 10%) sont fusionnées en utilisant l’algorithme MIP (Maximum Intensity Projection).

Conformément au protocole du projet du STIC 2003, la cible (GTV ou CTV) et les organes à risques sont délinéées sur les trois séries. Les champs sont alors positionnés comme ils le seraient pour un traitement classique.

IV.1.3.2. Séances de traitement

Après avoir installé le patient sur la table, le marqueur RPM est fixé sur son abdomen. Il n'est pas possible de réaliser des images portales synchronisées avec le système RPM. Le système est donc désactivé pour les réaliser. L'image portale est déclenchée manuellement approximativement à la phase de traitement. Le système est ensuite activé pour délivrer le traitement. La fenêtre de *gating* que nous utilisons à l'Institut Curie est centrée sur l'inspiration et sa largeur est fixée de façon à ce que le mouvement résiduel ne dépasse pas 0,5 cm ou un tiers de l'amplitude pic à pic du signal. Aucune instruction particulière n'est donnée au patient, excepté de respirer calmement. Le traitement est légèrement prolongé, du fait du fractionnement du faisceau. Il est difficile de chiffrer cet allongement des séances. Cependant, il faut noter que l'irradiation ne représente généralement qu'une fraction minoritaire du temps de la séance de radiothérapie. Il n'est pas déraisonnable de doubler ou tripler cette valeur. Nous estimons que le temps supplémentaire induit par l'utilisation du RPM est de l'ordre de cinq minutes. Les résultats de l'étude médico-économique du projet STIC RAR 2003 devraient préciser ces résultats.

	Patients témoins	Patients BIP (Dyn'R)	Patients RSR (RPM)
Acquisitions TDM (coupes 5 mm)	1 En RL et avec injection pour les CBNPC	3 1 RL et deux en BIP (injection sur BIP 1)	3 1 RL et deux 4D (injection sur 4D 1) Les séries 90%, 0% et 10% des 4D sont extraites et fusionnées.
Structures délinéées	Sur toutes les séries Contours externes, GTV, poumons (ensemble des deux), moelle, cœur, œsophage		
CTV	CTV = GTV + 5-8 mm 8 mm pour les adénocarcinomes 6 mm pour les cancers épidermoïdes 5 mm pour les autres CBNPC		
ITV	ITV = CTV + 3 mm si lobe supérieur ou moyen ITV = CTV + 8 mm si lobe inférieur	RL : voir patients témoins BIP : $ITV = CTV_1 \cup CTV_2$ (union des CTV des deux séries BIP)	RL : voir patients témoins 4D : $ITV = CTV_1 \cup CTV_2$ (union des CTV des deux séries 4D)
PTV	PTV = ITV + 2 mm		

Tableau 16 : Planification des traitements des CBNPC selon les recommandations du protocole STIC RAR (Annexe 2)

	Patients témoins	Patients BIP (Dyn'R)	Patients RSR (RPM)
Acquisitions TDM (coupes 5 mm)	1 En RL	3 1 RL et deux en BIP sans injection	3 1 RL et deux 4D sans injection Les séries 90%, 0% et 10% des 4D sont extraites et fusionnées.
Structures délinéées	Sur toutes les séries Contours externes, CTV (glande cerclée), poumon homolatéral, moelle, cœur, sein controlatéral		
ITV	ITV = CTV + 10 mm	RL : voir patients témoins BIP : $ITV = CTV_1 \cup CTV_2$ (union des CTV des deux séries BIP)	RL : voir patients témoins 4D : $ITV = CTV_1 \cup CTV_2$ (union des CTV des deux séries 4D)
PTV	PTV = ITV + 5 mm		

Tableau 17 : Planification des traitements des seins selon les recommandations du protocole STIC RAR (Annexe 2)

IV.2. Le volume pulmonaire comme indicateur clinique

IV.2.1. Mesure du volume pulmonaire sur images TDM en blocage

IV.2.1.1. Introduction

Nous avons vu à la section 0 les raisons pour lesquelles le volume des poumons est un bon indicateur de la phase respiratoire du patient. Mesuré sur images TDM, il permet d'obtenir une information globale de l'ensemble des images d'une série scanner et de réduire à une seule valeur les données tridimensionnelles. Le volume est également la variable sur laquelle est basée le calcul des indicateurs de toxicité d'une planification : V20, HDV ou NTCP. En se basant sur le volume pulmonaire mesuré sur deux séries d'images TDM acquises en BIP, nous avons évalué la reproductibilité du blocage respiratoire réalisé à l'aide du système Dyn'R. D'autre part, nous avons estimé le bénéfice dosimétrique théorique du traitement en BIP par rapport à un traitement classique en RL.

IV.2.1.2. Patients et méthodes

Vingt-quatre patients (notés de A à X), dont 16 CBNPC (A-P) et 8 cancers du sein (Q-X) sont inclus dans cette étude. Le protocole STIC prévoyait pour chaque patient trois acquisitions TDM (deux en BIP, une en RL). Chaque acquisition « BIP » est réalisée au cours d'une seule apnée, au niveau de référence individuel V_{BIPR} (c'est-à-dire dans la zone verte sur la Figure 9, page 52). En d'autres termes, les scanners BIP correspondent à l'état du thorax lorsque le patient a inspiré un volume d'air égal à V_{BIPR} par rapport à sa ligne de base, la fin d'expiration libre.

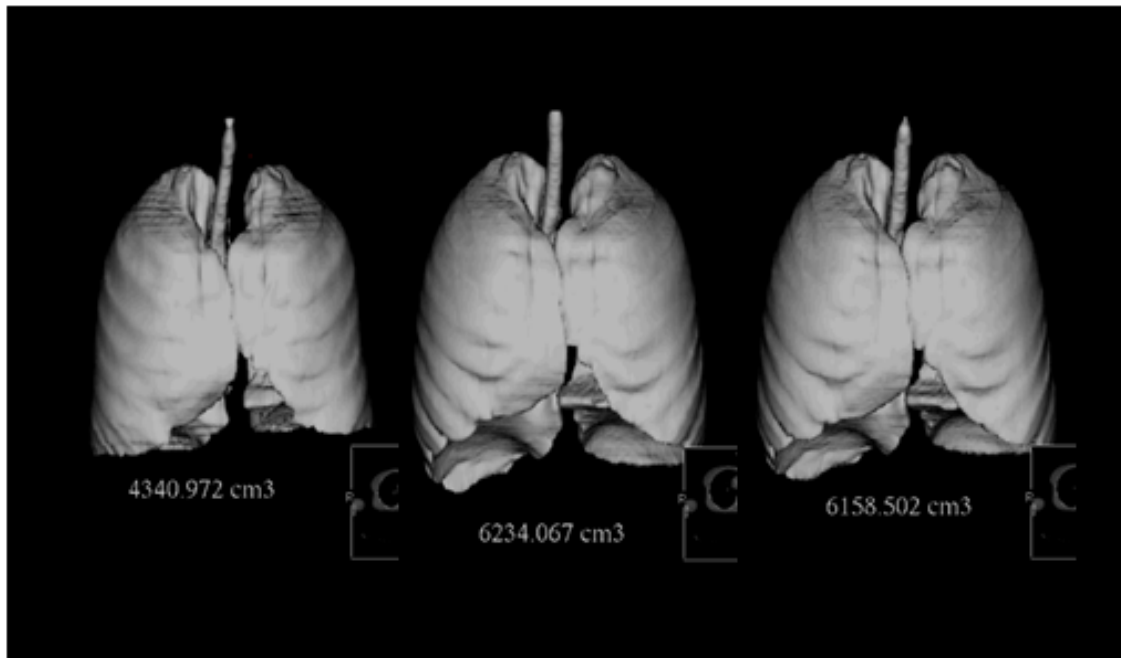


Figure 64 : Exemple de détermination du volume pulmonaire (patiente Q) sur les séries d'images en RL (gauche) et sur les deux séries BIP (centre et droite). Pour cette patiente le volume augmente de 35% entre RL et BIP et les deux séries BIP diffèrent de 1,2%.

La tolérance $2\Delta_{BIPR}$ autour de la valeur V_{BIPR} était de 0,2 L (épaisseur de la zone verte) pour tous les patients exceptée pour la « patiente X », pour laquelle cette valeur était de 0,3 L. Cette patiente était la première traitée en BIP à l'Institut et nous avons utilisé une tolérance légèrement plus grande par crainte de ne pas réussir son examen. Les scanners en RL sont réalisés sans qu'aucune instruction particulière ne soit donnée au patient.

Pour chaque patient, sur chacune des trois séries d'images (RL, BIP1 et BIP2), le volume des deux poumons est obtenu par segmentation automatique en utilisant une console Advantage Windows (General Electric Healthcare). Les seuils étaient fixés à -947 et -255 HU pour s'affranchir des variations intra et inter-observateurs. La Figure 64, page 162 présente un exemple de résultat de segmentation. Les volumes des deux scanners en BIP (BIP1 et BIP2) sont comparés afin d'évaluer la reproductibilité des blocages (« inter-BIP ») :

$$\Delta_{BIP} = \frac{|BIP1 - BIP2|}{(BIP1 + BIP2)/2}$$

L'augmentation du volume pulmonaire entre RL et BIP est également évaluée :

$$\Delta_{\max} = \frac{(BIP1 + BIP2)/2 - RL}{RL}$$

De façon plus anecdotique, nous avons comparé le volume $V_{BIP(moy)}$ (moyenne des deux acquisitions en BIP) et le volume $V_{BIP(th)}$, défini comme la somme du volume RL et de V_{BIPR} . Si on admet que le volume apparent sur le scanner en RL est égal au volume en fin d'expiration – ce qui constitue une approximation un peu grossière – $V_{BIP(moy)}$ et $V_{BIP(th)}$, devraient être égaux et le rapport suivant nul.

$$\Delta_{th} = \frac{V_{BIP(moy)} - (RL + V_{BIPR})}{(V_{BIP(moy)} + (RL + V_{BIPR}))/2}$$

Nous souhaitions vérifier que cette valeur Δ_{th} n'était pas aberrante, ce qui aurait remis en cause la qualité de la mesure des volumes.

IV.2.1.3. Résultats

Le Tableau 18, page 164 et la Figure 65, page 165 regroupent l'ensemble des résultats des volumes pulmonaires mesurés pour les 24 patients pour les trois acquisitions (RL, BIP 1 et BIP 2). La Figure 66 et la Figure 67, page 166 proposent une représentation différente de ces mêmes données. Certaines valeurs n'ont pu être obtenues soit par échec de la délinéation automatique (dont le résultat est alors aberrant), soit parce que l'acquisition n'a pas été réalisée. Les patients A, F, G et P n'avaient qu'un seul poumon.

L'écart Δ_{BIP} entre les deux volumes pulmonaires mesurés sur les deux séries BIP varie de 3 à 935 mL (moyenne 166 mL), c'est-à-dire de 0,1% à 20,7% (moyenne 3,3%). Il faut noter que l'écart maximum est obtenu pour la patiente X, pour laquelle la tolérance sur V_{BIPR} avait été augmentée. Sans cette patiente, la moyenne des différences entre les deux volumes en BIP devient 133 mL, soit seulement 2,5%.

Patient	RL (mL)	BIP 1 (mL)	BIP 2 (mL)	V _{BIPR} (mL)	Δ_{\max} (%)	Δ_{th} (%)	Δ_{BIP} (%)
A	-	4102	3772	1000	-	-	8,4%
B	-	7048	6933	2600	-	-	1,6%
C	3635	5994	6029	2000	65%	6,5%	0,6%
D	6135	7462	7577	2600	23%	15,0%	1,5%
E	4784	6003	6265	-	28%	-	4,3%
F	2415	3717	3721	1600	54%	7,7%	0,1%
G	2401	3009	2935	800	24%	7,4%	2,5%
H	4147	6239	6412	2600	53%	6,4%	2,7%
I	3799	6051	5850	2300	57%	2,5%	3,4%
J	3721	5378	5663	1600	48%	3,7%	5,2%
K	2721	4212	4116	1400	53%	1,0%	2,3%
L	3401	5243	5343	2000	56%	2,0%	1,9%
M	2966	3978	3918	1400	33%	10,1%	1,5%
N	-	6680	6839	-	-	-	2,4%
O	5907	7585	7360	2000	27%	5,7%	3,0%
P	2015	2820	2817	1000	40%	6,7%	0,1%
Q	4340	6158	6234	2650	43%	12,0%	1,2%
R	3147	4423	4874	1500	48%	0,0%	9,7%
S	3759	5585	5530	1600	48%	3,6%	1,0%
T	-	5578	5461	1850		-	2,1%
U	3645	5296	5315	1400	46%	5,0%	0,3%
V	2688	4534	4559	1800	69%	1,3%	0,5%
W	3543	4474	4550	1300	27%	7,1%	1,7%
X	3331	4981	4045	1900	35%	14,7%	20,7%
Moyenne	3625	5273	5255	1768	43,8%	6,2%	3,3%
Min	2015	2820	2817	800	22,6%	0,0%	0,1%
Max	6135	7585	7577	2650	69,1%	15,0%	20,7%

Tableau 18 : Volumes pulmonaires mesurés sur les trois séries scanners (RL, BIP1 et BIP2). V_{BIPR} et les trois écarts Δ_{\max} , Δ_{th} et Δ_{BIP} sont également reportées (voir texte).

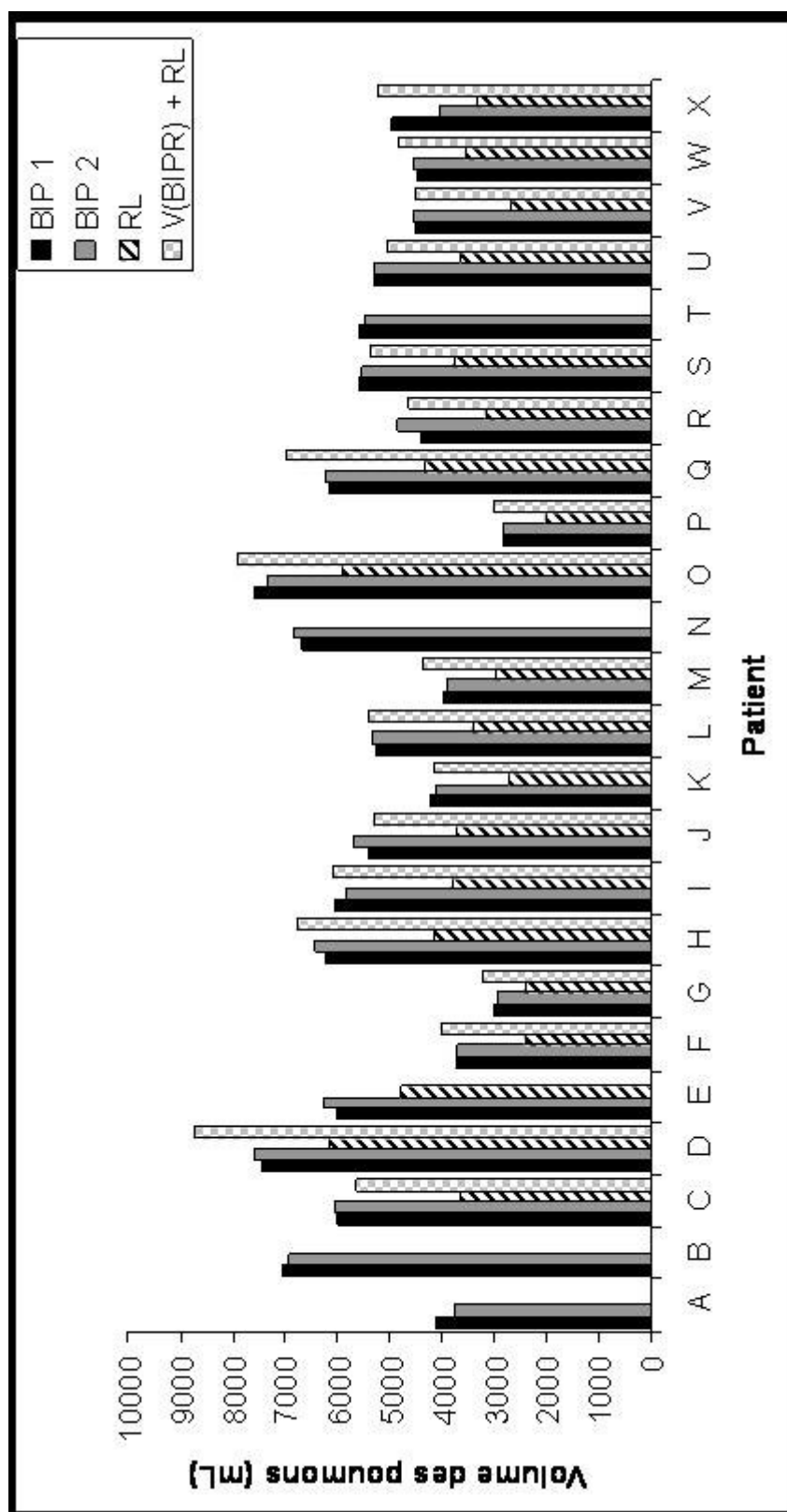


Figure 65 : Volume total des poumons mesuré sur les séries d'images acquises en respiration libre (RL) et en blocage en inspiration profonde (BIP 1 et BIP 2). La somme du volume en RL et du volume de référence V_{BIPR} est également reportée.

L'augmentation Δ_{\max} du volume pulmonaire entre la RL et le BIP était en moyenne de 43,8% (min / max = 22,6% / 69,1%). Enfin, l'écart moyen Δ_{th} était de 6,2% (min / max = 0,0% / 15,0%). Cette valeur a, il est vrai, un intérêt limité mais n'étant pas absurde, elle confirme la cohérence de ce travail.

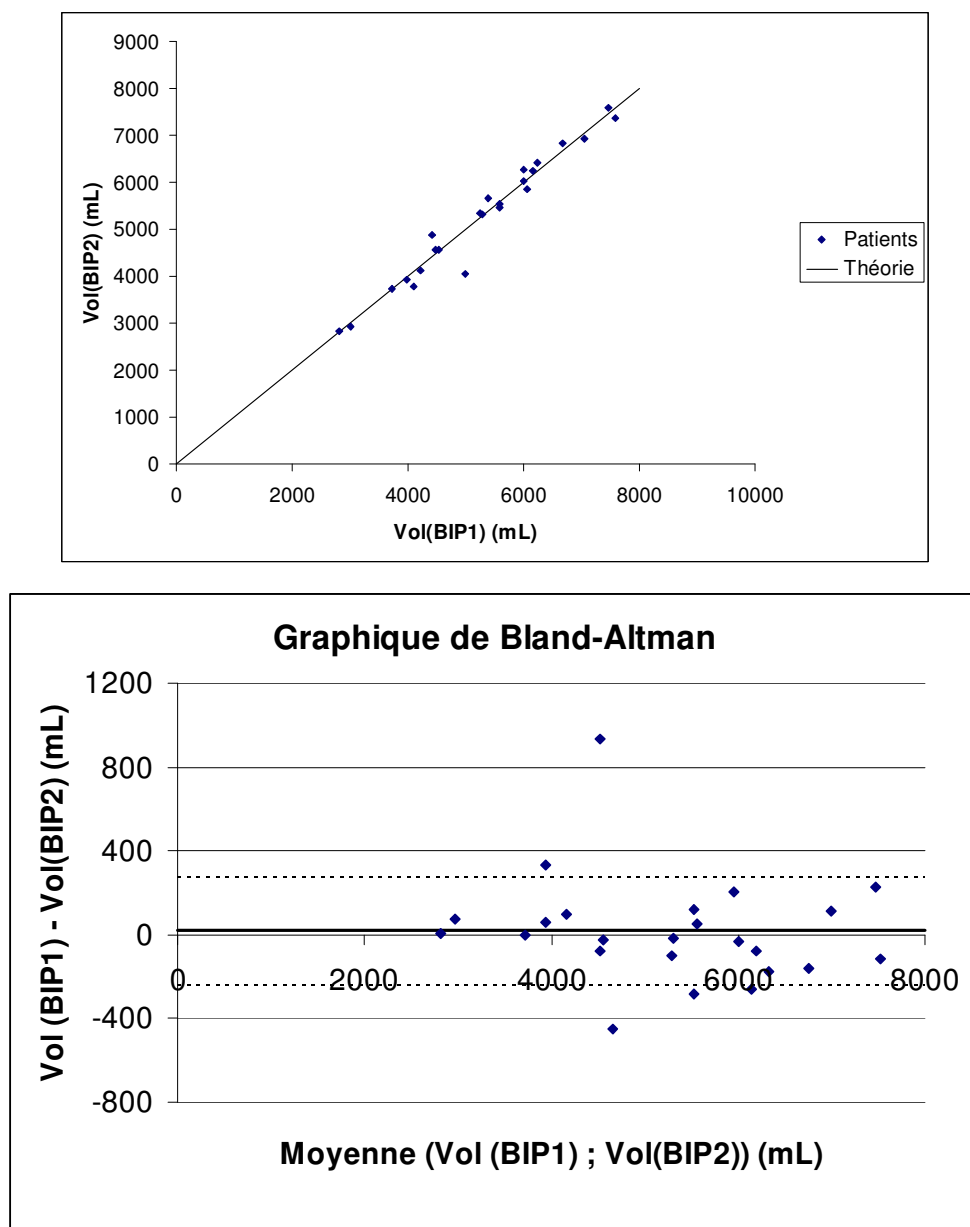


Figure 66 : Haut : reproductibilité du blocage respiratoire. Le volume pulmonaire mesuré sur la deuxième acquisition est représenté en fonction de celui de la première. Une régression linéaire donnerait $y = 0,9624.x - 95,5$ avec $R^2 = 0,96$. Bas : représentation de Bland-Altman à partir des mêmes données. La différence entre les deux volumes BIP1 et BIP2 est tracée en fonction de la moyenne des deux valeurs. Le trait gras et les pointsillés représentent le biais \pm SD.

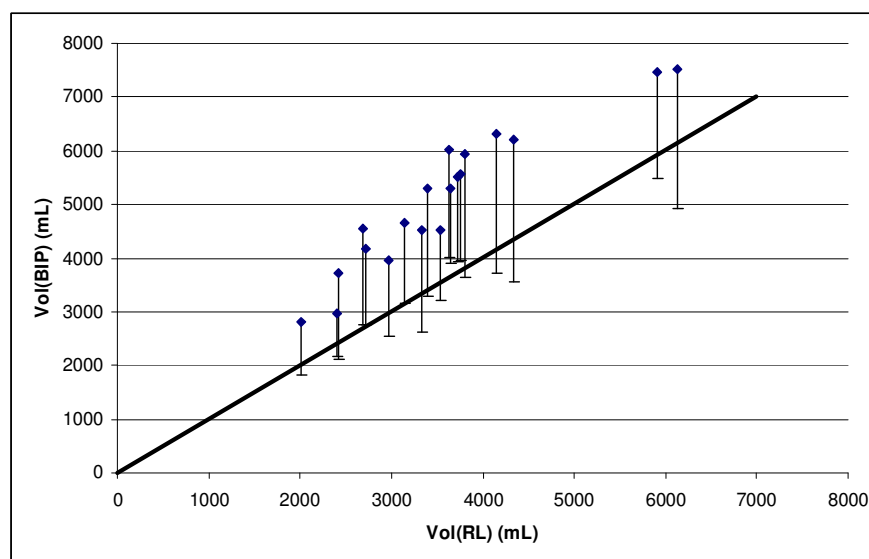


Figure 67 : Représentation du volume pulmonaire en BIP (moyenne) en fonction du volume en RL pour 19 patients (points). La droite $x = y$ permet de souligner l'augmentation du volume entre RL et BIP. La barre d'erreur inférieure est égale à V_{BIPR} .

IV.2.1.4. Discussion

Une des premières questions que nous nous posions sur le système Dyn'R portait sur la validité de la manoeuvre respiratoire et donc sur la reproductibilité du blocage. Cette étude a permis de vérifier que celle-ci est très satisfaisante.

La reproductibilité moyenne inter-BIP (Δ_{BIP}), c'est-à-dire la moyenne des écarts entre le volume pulmonaire mesuré sur deux acquisitions en BIP est de seulement 2,5% si la tolérance $2\Delta V_{BIPR}$ est fixée à 0,2 L (voir IV.1.2.1) – c'est-à-dire sans prendre en compte la patiente X. Une tolérance plus importante (0,3 L) semble donner de moins bons résultats (20,7 %).

En utilisant le système ABC, Wilson *et al.* ont mesuré une reproductibilité inter-BIP comparable : de 0,1% à 5,7% pour neuf patients. La reproductibilité inter-sessions (deux acquisitions séparées d'une semaine) était légèrement supérieure (0,2% - 8,7%) (Wilson et al., 2003)

A titre de comparaison, rappelons que si le patient respire librement sans qu'aucune instruction ne lui soit donnée – ce qui est le cas d'une séance de radiothérapie classique – le volume pulmonaire varie en moyenne de 20% et jusqu'à 76% entre la fin d'inspiration et la

fin d'expiration comme nous le verrons dans la section consacrée au volume pulmonaire mesuré sur scanner 4D. En supposant que la position de la tumeur soit strictement liée au volume pulmonaire – ce qui n'est pas déraisonnable – il paraît clair que la précision géométrique du traitement est sensiblement améliorée en utilisant cette technique.

Entre RL et BIP, l'augmentation Δ_{\max} du volume pulmonaire s'élève en moyenne à près de 44%. Les bénéfices dosimétriques du BIP semblent donc évidents. Imaginons par exemple le cas d'un patient dont le volume pulmonaire serait de 3,65 L (moyenne des patients à deux poumons) et pour lequel la planification prévoirait pour les poumons, un V20 égal à 30% et un V30 égal à 20%²⁹. En augmentant son volume pulmonaire de 43% (moyenne des Δ_{\max}) ces valeurs deviendraient théoriquement 21% et 14% respectivement. La réduction de la marge interne pourrait encore réduire ces valeurs. Les bénéfices dosimétriques *réels* sont présentés dans la section IV.2.2.

Cette étude a ouvert une réflexion – déjà évoquée dans la section 0 – sur la qualité des indicateurs de toxicité pulmonaire dont le calcul est basé sur la valeur du volume pulmonaire (HDV et NTCP). Si la précision de ces indicateurs est forcément améliorée par le blocage respiratoire, leur signification est probablement à revoir et une discussion devra sans doute être menée sur les habitudes actuelles. Il est par exemple courant d'entendre dans les services que pour traiter le poumon il vaut mieux éviter que V20 ne dépasse 30% et que V30 ne dépasse 20%. Ceci s'applique lorsque les images du poumon sont obtenues en RL avec les limites liées au mouvement respiratoire que nous avons déjà abordées : artéfact cinétique, représentation d'un état intermédiaire inconnu entre fin d'inspiration et fin d'expiration, densité *naturelle* des poumons. Cependant, lorsque les images sont réalisées en BIP, c'est-à-dire sans flou cinétique, dans un état parfaitement connu des poumons avec un volume sensiblement plus grand (43%) et avec une densité fortement diminuée, ces affirmations sont-elles toujours valables ?

Enfin, nous avons exposé dans la section II.2.3.3, page 53, les différences entre les recommandations des sociétés de pneumologies et notre pratique imposée par le fonctionnement du logiciel spiroDyn'RX. En ce sens, les résultats du Tableau 18, page 164

²⁹ V20 et V30 : Fractions volumiques recevant 20 et 30 Gy respectivement.

sont bien sûr très satisfaisants du point de vue du contrôle qualité du système lui-même, mais ils ont également des conséquences qui dépassent un peu les enjeux de cette thèse : l'inspiration profonde en partant du volume courant – c'est-à-dire non précédée d'une expiration profonde – est reproductible. Dyn'R a cependant ajouté à partir de la version v2.00 du système, une option permettant la pratique *standard* plus proche des habitudes des pneumologues (expiration profonde puis inspiration profonde bloquée).

Notons que ces images TDM ont également fait l'objet de mesures de distances anatomiques dans le cadre du stage de Master 2 de Cédric Loiseau. Ce travail a abouti à une *communication affichée* au congrès annuel de la SFRO, que le lecteur trouvera en annexe 3.

IV.2.2. Mesure du volume pulmonaire sur 4D-CT

IV.2.2.1. Introduction

La modalité 4D dont nous disposons à l'Institut Curie est un système assez rare dans les centres (seulement deux en Europe en 2005). Elle a fait l'objet de plusieurs publications (Simon et al., 2005, Rietzel et al., 2005a, Rietzel et al., 2005b, Underberg et al., 2004, Underberg et al., 2005b, Vedam et al., 2003a, Ford et al., 2003) mais restait suffisamment nouvelle lorsqu'elle a été installée pour que nous nous soyons interrogés sur ses performances. Nous avons dans le chapitre précédent analysé et discuté les images obtenues en utilisant des fantômes dynamiques. Nous voulions ici évaluer les performances de ce système avec des patients pour lesquels le cycle respiratoire présente une amplitude et une fréquence moins régulières que ces fantômes.

Comme nous l'avons fait pour le système Dyn'R dans la section IV.2.1, nous avons utilisé les images des deux scanners 4D et du scanner 3D des patients de l'étude STIC inclus dans le bras « RPM » pour évaluer cette acquisition particulière.

Le volume pulmonaire est calculé sur les 10 séries d'images extraites des deux séries 4D ainsi que sur celles de la série 3D. Ce volume est utilisé comme indicateur de l'état du poumon. Nous avons dans un premier temps évalué la représentativité du scanner 3D : le

volume apparent des poumons sur scanner 3D est comparé au volume moyen au cours de la respiration calculé à partir des séries 4D.

Nous avons ensuite évalué la reproductibilité de l'acquisition 4D en comparant « phase à phase » les deux séries 4D pour chaque patient. Enfin, la variation du volume pulmonaire absolu au cours de la RL a été évaluée. Cette valeur nous permettra de discuter le bénéfice dosimétrique potentiel d'un traitement « RPM » synchronisé utilisant une fenêtre centrée en fin d'inspiration (FI).

IV.2.2.2. Patients et méthodes

Vingt-trois patients (A-W) dont 9 cancers du sein (A-I) et 14 CBNPC (J-W) ont été inclus dans cette étude. Dans le cadre du protocole STIC (voir Annexe 2), trois acquisitions TDM étaient réalisées pour chaque patient du bras « RPM » :

- deux séries 4D dont étaient extraites 10 séries 3D correspondant aux différentes phases du cycle respiratoire
- une série 3D classique (hélicoïdale).

Tous les scanners ont été réalisés sur un appareil à quatre barrettes (Lightspeed QX/i de General Electrics Healthcare) disposant de l'option 4D. Comme décrit précédemment, les patients ont été installés en PTT sur la table du scanner sur laquelle la caméra infrarouge du système RPM avait été préalablement fixée (voir Figure 22, page 75). Le cube RPM a été fixé sur l'abdomen du patient. Aucune instruction particulière sur la façon de respirer n'a été donnée aux patients pour ces acquisitions. La durée du cycle respiratoire BC a été relevée, puis les paramètres d'acquisitions relatifs à une acquisition 4D ont été fixés comme décrit à la section II.3.3.3, page 74. Un produit de contraste a été injecté aux patients « CBNPC » pour la deuxième acquisition 4D uniquement. La série 3D classique (hélicoïdale) a été réalisée en dernier. La dimension du champ de vue et l'épaisseur des coupes ont été fixées de la même façon pour toutes les séries d'un même patient. La tension était fixée à 120 kV. La charge du scanner a parfois été légèrement diminuée entre les deux séries 4D pour éviter une surchauffe du tube. Cette valeur était systématiquement comprise pour toutes les séries entre 150 et 220 mA. Les acquisitions 4D duraient entre 60 et 90 secondes, pendant lesquelles le mouvement du cube était enregistré pour pouvoir trier les séries 4D *a posteriori* avec le programme Advantage4D de GE.

Les 10 séries d'images correspondant aux différentes phases du cycle respiratoire (0% - 90%) ont alors été extraites de chaque série 4D. En principe, 21 séries d'images étaient disponibles pour chaque patient (une série 3D et deux séries 4D). Les poumons ont été automatiquement segmentés sur une console AW comme décrit précédemment (page 161) en utilisant des seuils uniques permettant de s'affranchir de toute variabilité inter- ou intra-observateur. Le volume total des poumons a alors été calculé automatiquement par la console.

Le volume moyen au cours de la respiration a été comparé à la valeur obtenue sur la série 3D, noté $V(3D)$. Nous voulions évaluer la représentativité du volume pulmonaire apparent sur une acquisition 3D et savoir si il correspond ou non au volume moyen au cours du temps. L'écart D entre la moyenne des volumes mesurés sur les 10 séries extraites d'une série 4D et le volume $V(3D)$ est calculé ainsi :

$$D = \frac{\sum_{i=0}^9 V_i(4D)}{10} - V(3D)$$

où $V_i(4D)$ représente le volume sur une des 10 phases de la série 4D ($i = 0$ correspond à la phase 0%, $i = 1$ à la phase 10%, etc...)

Nous avons évalué la variation (en %) du volume pulmonaire en RL entre fin d'inspiration (FI) et fin d'expiration (FE) :

$$\Delta V_{RL}(4D) = \frac{V_{\max} - V_{\min}}{V_{\min}}$$

où V_{\max} et V_{\min} sont respectivement les volumes maximum et minimum d'une même série 4D. Cette valeur devait nous permettre de discuter si un traitement en FI présentait un intérêt dosimétrique par rapport à un traitement en FE.

La reproductibilité du scanner 4D a été évaluée en comparant les valeurs obtenues pour chacune des dix phases sur les deux séries 4D. Ainsi R_i est défini comme l'écart entre les volumes pulmonaires à la phase i mesurés sur les deux séries 4D₁ et 4D₂ :

$$R_i = |V_i(4D_1) - V_i(4D_2)|$$

R_i est également évalué en écart relatif (%) ainsi :

$$r_i = \frac{R_i}{(V_i(4D_1) + V_i(4D_2))/2}$$

IV.2.2.3. Résultats

Le Tableau 19, page 173 et la Figure 68, page 177 regroupent l'ensemble des volumes pulmonaires mesurés pour chacun des 23 patients sur toutes les séries scanners. Pour chaque patient, une série 3D et deux séries 4D (équivalent à 10 séries 3D) ont été analysées, excepté pour les patients A et J pour lesquels une seule acquisition 4D a pu être exploitée. Pour la patiente R, les acquisitions 4D ne semblent pas avoir correctement fonctionné : le volume pulmonaire ne variant presque pas entre les 10 séries. La respiration particulièrement irrégulière de cette patiente semble être la cause de ce dysfonctionnement. Nous discuterons ce point dans la section suivante mais cette patiente a été exclue des résultats suivants.

Les volumes pulmonaires au cours du temps sont représentés sur la Figure 68 en fonction de la phase du cycle respiratoire. Les séries 3D y sont représentées comme des droites horizontales – indépendantes de la phase. Ces droites permettent de comparer le volume $V(3D)$ apparent d'une série 3D à l'évolution telle qu'elle est mesurée sur les séries 4D. Cette comparaison est reprise dans la Figure 69, page 180 où sont représentés les écarts D . Aucune tendance ne se dégage de cet écart. Celui-ci pouvait être alternativement positif – ce qui signifierait que la série 3D représente les poumons dans un état plus proche de la FE que de la FI – ou négatif. Les valeurs de D s'évaluaient de -253 à 445 mL et sa moyenne était de 50 mL avec des valeurs plus souvent positives (25 occurrences) que négatives (19 occurrences). Pour certains patients, comme le patient L, l'écart pouvait être positif pour une série 4D et négatif pour l'autre. Pour les patients O et S, le volume $V(3D)$ était même inférieur au volume minimal (FE) des séries 4D.

	A 3745		B 2160		C 1845		D 2233		E 2716		F 2961	
Ph.	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2
0%	3919	-	2230	2262	1921	2021	2491	2359	3025	2972	3121	3238
10%	3837	-	2224	2236	1898	1972	2426	2302	2982	2955	3114	3231
20%	3499	-	2157	2150	1842	1903	2329	2121	2920	2903	3019	3114
30%	3447	-	2131	2121	1771	1829	2187	2008	2825	2803	2929	3075
40%	3306	-	2054	2068	1703	1777	2071	1954	2764	2739	2845	2951
50%	3241	-	2013	2008	1664	1741	2017	1922	2739	2710	2807	2883
60%	3205	-	2027	2007	1647	1723	2013	1917	2749	2735	2789	2913
70%	3252	-	2026	2026	1684	1734	2168	2003	2837	2790	2878	2984
80%	3464	-	2141	2147	1801	1827	2332	2162	2965	2843	2986	3131
90%	3751	-	2212	2231	1894	1976	2449	2286	3018	2941	3089	3223

	G 1982		H 2115		I 2313		J 3440		K 3257		L 3155	
Ph.	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2
0%	2234	2085	2238	2294	3507	3292	3536	-	3416	3407	3611	3446
10%	2167	2079	2188	2230	3386	3318	3552	-	3339	3378	3569	3336
20%	2030	1949	2084	2123	2974	2819	3645	-	3194	3240	3317	3067
30%	1959	1882	1986	2035	2515	2325	3375	-	3066	3129	3037	2895
40%	1925	1836	1934	1974	2105	2127	3283	-	2993	3044	2856	2750
50%	1915	1811	1890	1946	1991	2062	3269	-	2941	2987	2796	2709
60%	1913	1806	1874	1930	2144	2419	3317	-	2952	2997	2811	2696
70%	1951	1832	1922	1989	2521	2444	3557	-	3058	3080	3048	2787
80%	2030	1959	2092	2110	2839	2720	3676	-	3222	3197	3356	3004
90%	2193	2023	2213	2236	3345	3229	3686	-	3369	3357	3507	3319

	M 2807		M 2807		N 3925		O 3378		P 2905		Q 3593	
Ph.	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2
0%	3055	3063	3055	3063	4175	4302	3883	3680	3609	3161	3875	3856
10%	3037	3019	3037	3019	4128	4259	3850	3642	3615	3022	3860	3867
20%	2845	2791	2845	2791	4001	4050	3737	3568	3115	2755	3824	3695
30%	2695	2696	2695	2696	3821	3925	3665	3492	3031	2622	3674	3624
40%	2521	2445	2521	2445	3719	3819	3579	3427	2944	2537	3577	3541
50%	2446	2383	2446	2383	3640	3750	3542	3401	2931	2516	3556	3510
60%	2462	2383	2462	2383	3619	3713	3546	3426	2925	2490	3565	3525
70%	2672	2520	2672	2520	3706	3827	3664	3502	2944	2688	3633	3586
80%	2819	2782	2819	2782	3933	4071	3771	3619	3059	2706	3760	3674
90%	2970	2970	2970	2970	4081	4221	3855	3685	3562	3057	3832	3798

	R 2900		S 3361		T 2993		U 3317		V 2180	
Ph.	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2	4D 1	4D 2
0%	2849	2861	4030	3897	3341	3242	3569	3605	2343	2359
10%	2848	2846	4039	3914	3376	3219	3575	3628	2332	2360
20%	2845	2836	3946	3796	3203	3061	3472	3559	2305	2226
30%	2832	2843	3775	3717	3081	2963	3396	3476	2201	2158
40%	2741	2832	3659	3543	3000	2914	3314	3413	2178	2099
50%	2696	2822	3577	3479	2958	2877	3268	3362	2142	2048
60%	2696	2821	3550	3504	2984	2870	3214	3372	2189	2028
70%	2698	2821	3715	3572	3092	2951	3235	3412	2239	2053
80%	2721	2838	3819	3756	3211	2966	3353	3484	2294	2155
90%	2864	2835	3953	3844	3291	3195	3375	3588	2336	2292

Tableau 19 : Volumes pulmonaires mesurés sur les séries scanners 3D et 4D des 23 patients. Chaque « bloc » (rectangle gras) regroupe les données d'un patient. La valeur en gras dans la cellule adjacente au code du patient représente le volume pulmonaire V(3D). Les volumes V_i(4D) des phases de 0% à 90% des deux séries 4D sont reportés ensuite. Ces résultats sont repris sous forme de courbes sur la Figure 68.

Le volume pulmonaire au cours de la RL pouvait varier de façon considérable (voir Figure 70, page 181). Ainsi $\Delta V_{RL}(4D)$ était en moyenne de 19% et s'étalait entre 8% et 76%. Ces valeurs étaient de 1% et 6% pour la patiente exclue (patient R). Elle était supérieure à

20% pour six des patients (soit 26%). Une patiente (patiente I) avait une variation pulmonaire très importante : 61% et 76% sur les deux séries 4D. Ces valeurs sont particulièrement élevées puisque la deuxième plus grande amplitude était de 29% (patiente L). Nous avons cherché à savoir si cet écart $\Delta V_{RL}(4D)$ était plus grand pour les hommes ou pour les femmes mais aucune différence significative n'est apparue entre les sexes ($p > 0.5$ pour le test de Kruskal-Wallis).

La reproductibilité des acquisitions 4D semble assez variable sur la Figure 68, page 177. Par exemple, l'écart R_0 entre les deux séries en phase 0% (c'est à dire en FI) extraites des deux séries 4D était en moyenne pour 20 patients de 106 mL (min - max = 7 - 448 mL). Ceci correspond à un écart relatif r_0 moyen toujours pour la phase 0%, de 3,4% (min-max = 0,2% - 13,2%). Les valeurs de R_i et r_i pour chacune des 10 phases du cycle respiratoire sont regroupés dans le

Tableau 20, page 174. Toutes phases confondues, r_i variait de 0,0% à 17,9% (moyenne = 3,7%).

Phase (%)	ri (%)			Ri (mL)		
	moyenne	min	max	moyenne	min	max
0	3.4%	0.2%	13.2%	106	7	448
10	3.4%	0.2%	17.9%	108	7	593
20	3.8%	0.2%	12.3%	109	7	360
30	3.7%	0.0%	14.5%	103	1	409
40	3.4%	0.7%	14.9%	92	14	407
50	3.6%	0.2%	15.2%	94	5	415
60	4.4%	0.5%	16.1%	111	14	435
70	4.4%	0.0%	9.1%	119	0	261
80	4.2%	0.3%	12.2%	122	7	353
90	3.8%	0.0%	15.3%	116	0	505

Tableau 20 : Moyennes, minima et maxima des écarts relatifs (r_i) et absolus (R_i) du volume pulmonaire mesuré sur deux acquisitions 4D pour 20 patients.

IV.2.2.4. Discussion

Nous avons analysé les volumes pulmonaires de 23 patients mesurés sur des séries 4D et 3D. Nous avons évalué d'une part la reproductibilité de l'acquisition 4D et, d'autre part, la représentativité du volume apparent sur une série 3D hélicoïdale correspondant à la pratique standard.

Pour deux patients (A et J), une seule série 4D a pu être exploitée. Une mauvaise connexion entre le système RPM et le scanner avait été établie ; le fichier de sortie RPM était par conséquent invalide. D'autre part, nous avons exclu la patiente R de l'étude : les variations du volume pulmonaire sur les séries 4D étaient très faibles et incohérentes. En observant le fichier RPM de la patiente, nous avons relevé que sa respiration était particulièrement irrégulière. Ainsi, le système n'a pas pu attribuer correctement une valeur de phase à un grand nombre d'images. Lors du tri des images 4D pour créer les séries 3D, les mêmes images étaient utilisées pour construire plusieurs séries. Par exemple, les séries correspondant aux phases 0% et 10% de la série 4D₁ de cette patiente étaient presque identiques – même volume pulmonaire – à cause de ce phénomène. Les 10 séries de l'acquisition 4D₂ étaient également très proches. Ce phénomène pourrait être évité en réalisant une séance d'entraînement afin de sélectionner les patients pour lesquels la respiration n'est pas trop irrégulière, ou encore en introduisant un guidage visuel ou sonore (Kini et al., 2003). La patiente I avait, quant à elle, une respiration très régulière mais particulièrement ample. Cette patiente, particulièrement stressée au cours de son traitement, avait appris que la toxicité du traitement pouvait être diminuée en augmentant son volume pulmonaire. Elle s'est donc appliquée à respirer de façon très ample. Sa respiration pourrait être qualifiée de *profonde* plutôt que de *libre*. Il est remarquable de noter que l'augmentation de son volume pulmonaire (76%) était même plus importante que l'augmentation du volume entre RL et BIP des patients du bras BVR (voir IV.2.1). Nous avons cependant choisi de ne pas exclure la patiente R de notre analyse puisqu'elle a reçu les mêmes instructions que les autres.

Nous avons définitivement invalidé l'idée reçue qui voudrait que le volume pulmonaire V(3D) apparent sur une série 3D soit égal au volume moyen des poumons au cours de la respiration. La Figure 69, page 180 montre en effet clairement que ce volume peut prendre aléatoirement des valeurs qui peuvent être plus proche de la FE ou de la FI – voire même être plus faible que le volume en FE. Il faut remarquer, pour comprendre ce phénomène, que la durée d'acquisition d'un examen scanner des poumons est du même ordre de grandeur que le cycle respiratoire (quelques secondes). Les images obtenues sont donc le reflet d'un état particulier des poumons qui dépend entre autres de l'instant où commence l'acquisition et de la vitesse de rotation du scanner. Nous pouvons conclure de la même façon que la représentation des tumeurs sur un examen en RL est très probablement peu représentative

d'une position *moyenne* au cours du cycle respiratoire. Ceci rejoint les résultats de Giraud *et al.* quant à la représentativité du scanner 3D des poumons (Giraud et al., 2001a). Les scanners du thorax à visée diagnostique sont d'ailleurs réalisés en demandant au patient de gonfler ses poumons et de ne pas respirer.

Cette étude a permis également de mesurer précisément la variation du volume pulmonaire absolu au cours de la RL non contrôlée, c'est-à-dire dans la situation classique d'une radiothérapie conventionnelle. Nous avons montré que le volume des poumons varie au cours du cycle respiratoire de 19% en moyenne et jusqu'à environ 30% – voire même 76% pour la patiente I. Ceci a des conséquences considérables sur la planification du traitement puisque cette incertitude entache tous les indicateurs de qualité du traitement (V20, V30, HDV, NTCP, ...) utilisés en radiothérapie conformationnelle 3D. Il faut donc garder à l'esprit qu'un examen scanner 3D des poumons donne une représentation figée d'un objet dont la variation volumique est d'environ 20% et que cette représentation n'est pas forcément équivalente à une représentation *moyenne* de cet objet au cours du temps.

Ce résultat a cependant des conséquences positives, puisqu'il nous permet d'être optimiste quant aux bénéfices dosimétriques d'un traitement synchronisé (système RPM) en utilisant une fenêtre centrée en FI et planifié sur les images de la phase 0%. Comme le traitement en BVR, l'augmentation du volume pulmonaire devrait effectivement se traduire par une diminution équivalente de la fraction volumique irradiée et de la toxicité pulmonaire. Nous verrons ce qu'il en est dans la section IV.3.2.1.

La reproductibilité de l'acquisition 4D semble satisfaisante. Une comparaison « phase à phase » des deux séries 4D a été réalisée et l'écart moyen r_i entre deux séries de la même phase était de 3,7% (moyenne pour tous les patients et toute les phases). Curieusement aucune différence significative n'a été remarquée entre les différentes phases : la reproductibilité n'était pas meilleure aux phases extrêmes du cycle respiratoire (FI et FE) qu'aux phases intermédiaires. En revanche, la reproductibilité semble meilleure pour certains patients que pour d'autres, toutes phases confondues. Les 10 valeurs de r_i pour la patiente B s'évaluaient de 0,0% à 1,6% (moyenne 0,6%) et pour la patiente P de 9,1% à 17,9% (moyenne 14,1%). Pour cette dernière patiente – et quelques autres – la différence de volume entre les séries extraites

de 4D₁ et de 4D₂ était toujours de même signe rendant superposables mais distinctes plusieurs couples de courbes de la Figure 68, page 177 (voir par exemple la patiente C).

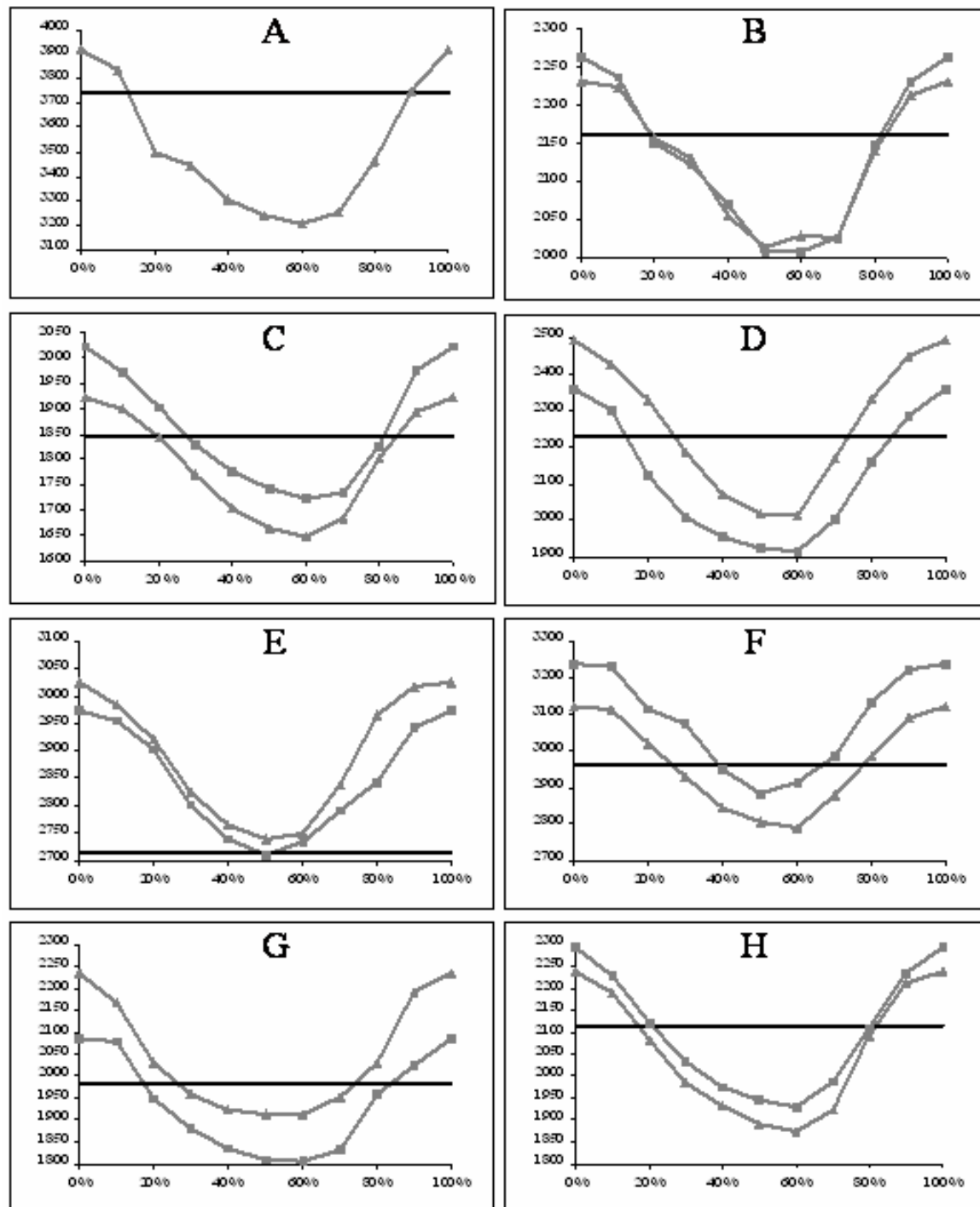
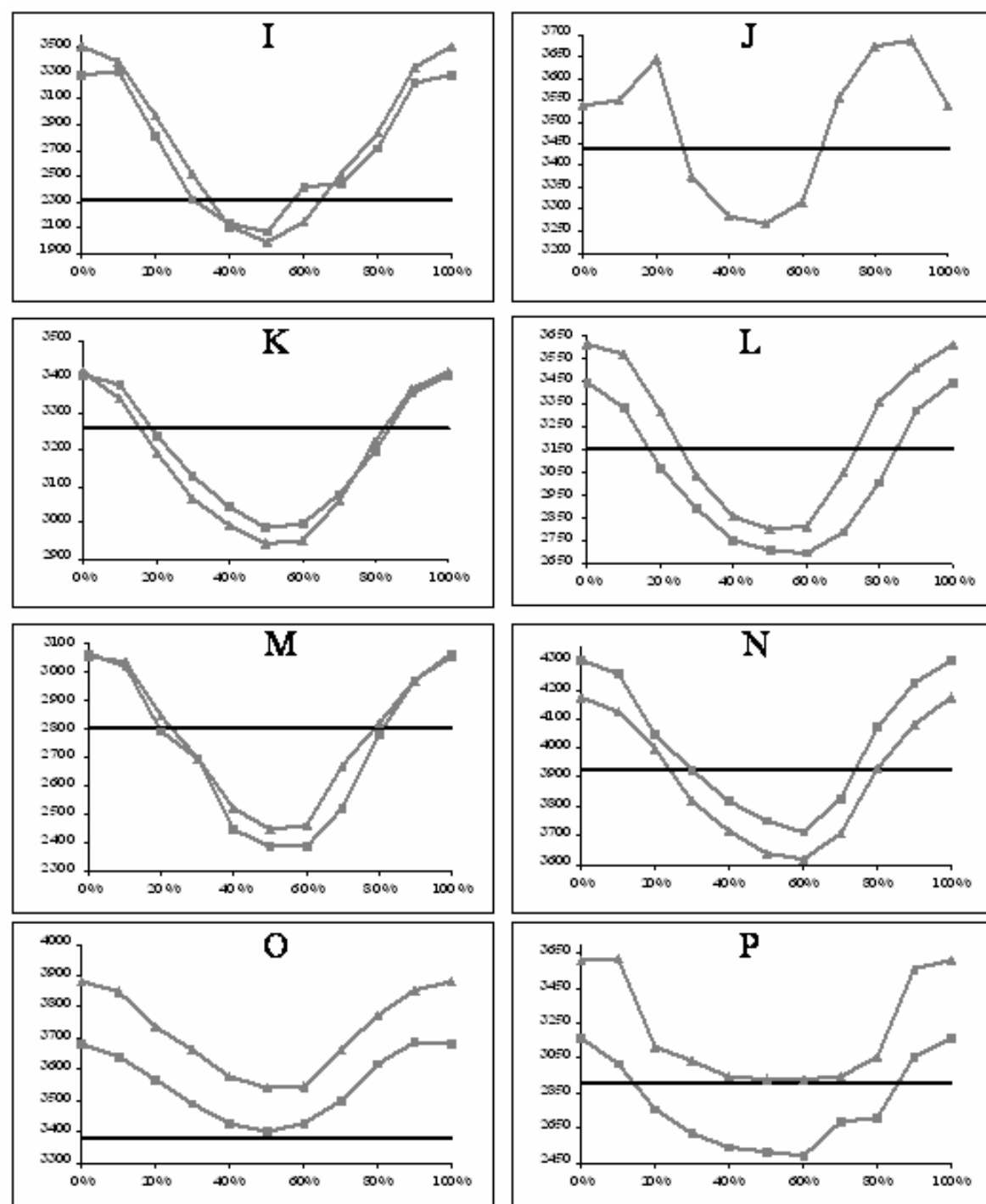
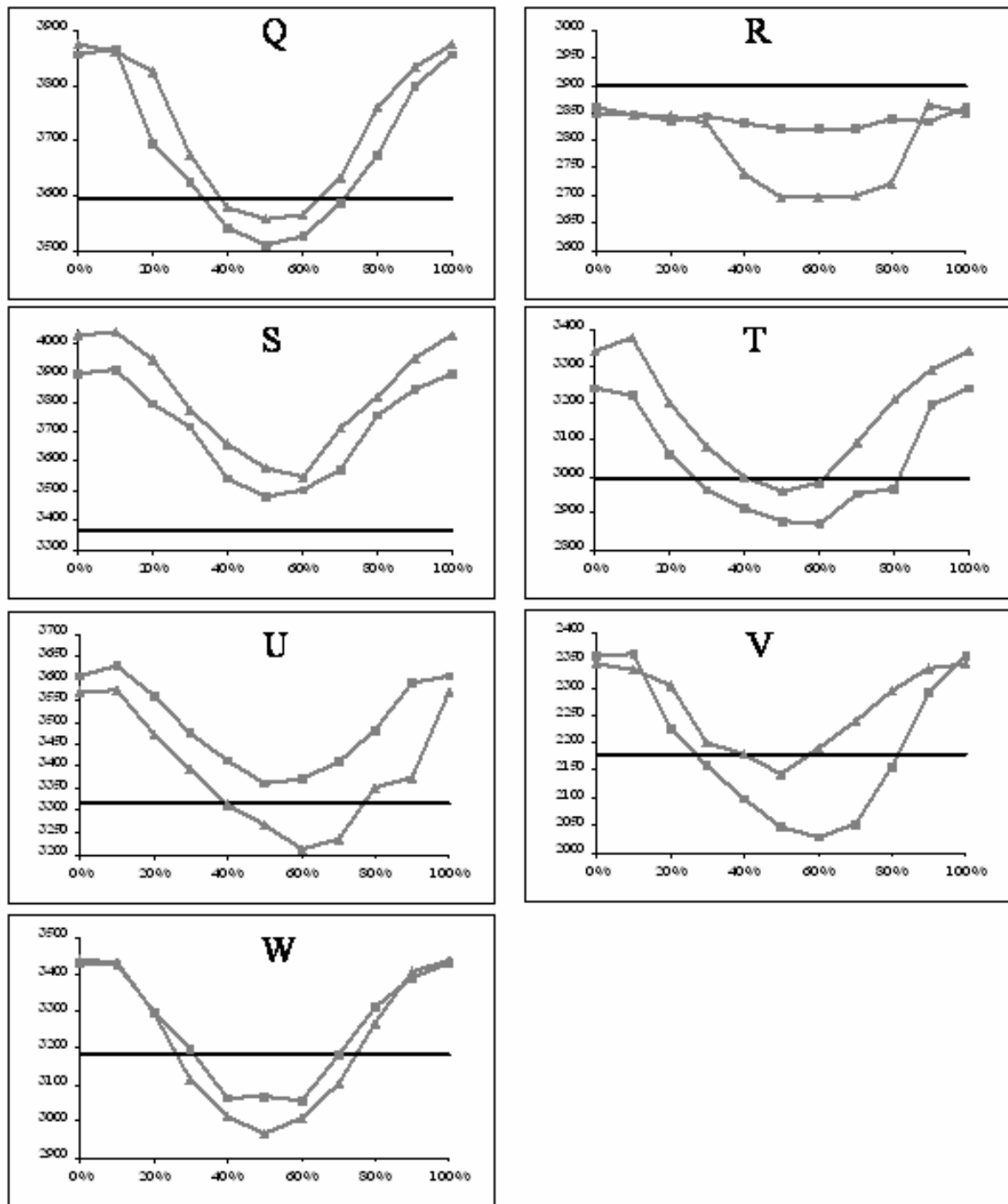


Figure 68 : Volumes pulmonaires (cm³) au cours du cycle respiratoire (RL) mesurés sur images 3D (ligne horizontale) et sur deux séries 4D (triangles et carrés) pour les patients « seins » (A-I) et « poumons » (J-W). Patients A-H sur cette page et suite sur les pages suivantes.



(Suite de la Figure 68) : patients I-P.



(Suite de la Figure 68) : patients Q-W.

Nous n'avons pas pu expliquer ce phénomène. Nous avons vérifié qu'il n'était lié ni à l'injection de produit de contraste ni à la charge du scanner. En effet, nous pensions que l'injection des patients au cours d'une des deux acquisitions synchronisées pouvait influencer la valeur du volume segmenté automatiquement et basé sur les valeurs HU de l'image. Cependant, le problème a été observé pour les images des patientes non injectées – c'est-à-

dire les cancers du sein. Inversement, il n'était pas observé pour certains patients injectés. De même la diminution des « mA » entre les deux séries n'a pu être incriminée car le problème apparaissait aussi pour des séries acquises avec la même charge du tube. Rappelons toutefois que ce phénomène est assez mineur puisque la moyenne des écarts r_i entre deux acquisitions toutes phases confondues n'était que de 3,7%.

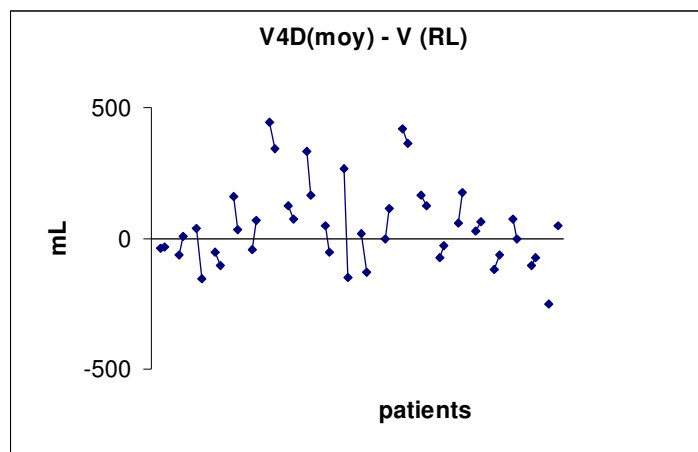


Figure 69 : Ecart « D » en mL entre le volume pulmonaire moyen mesuré sur scanner 4D (moyenne des 10 phases) et le volume apparent sur scanner 3D. Chaque couple de points reliés correspond aux deux acquisitions 4D d'un même patient. Pour deux patients, une seule série 4D était disponible (points isolés à droite de la figure).

Ces résultats sont comparables à la reproductibilité du scanner 3D acquis en BVR avec le spiromètre (section IV.2.1). En effet, les écarts « Δ_{BIP} » obtenus pour les 23 patients « BVR » ne sont pas significativement différents des écarts r_0 observés en phase 0% pour les 20 patients de cette étude ($p > 0,25$ pour le test de Kruskal-Wallis). Ces deux types d'acquisition ont une reproductibilité satisfaisante : 2,5% en moyenne pour le 3D-BVR et 3,7% pour le 4D. Il serait intéressant d'évaluer la reproductibilité d'un scanner 3D en RL sur ce même type de scanner en réalisant deux acquisitions successives.

Notons enfin que ces images TDM ont également fait l'objet de mesures de distances anatomiques dans le cadre du stage de Master 2 de Cédric Loiseau. Ce travail a abouti à une *communication affichée* au congrès annuel de la SFRO, que le lecteur trouvera en annexe 3.

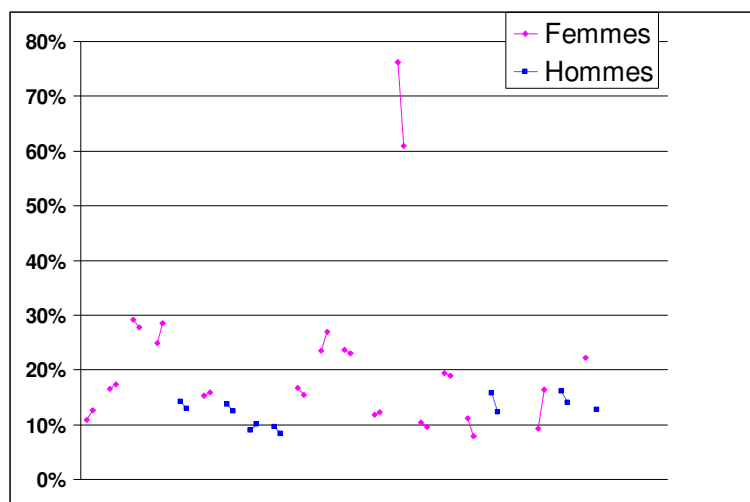


Figure 70 : Représentation de la variation pulmonaire maximum durant la RL (ΔV_{RL}^{4D}). Chaque point représente les résultats d'une acquisition 4D. Chaque couple de points reliés correspond aux deux acquisitions 4D d'un même patient. Pour deux patients, une seule série 4D était disponible (points isolés à droite de la figure).

IV.3. Apports dosimétriques de la RAR

IV.3.1. Patients traités en BVR

IV.3.1.1. Introduction

Un des bénéfices attendus du blocage en inspiration profonde (BIP), est la diminution de la dose délivrée aux organes à risques (OAR). En particulier, le fait d'augmenter fortement le volume pulmonaire (voir la section précédente) et de diminuer les marges de sécurité CTV-PTV, nous fait espérer une diminution significative de la dose reçue par les poumons et donc de la toxicité pulmonaire. Nous souhaitons chiffrer ce gain pour les poumons et évaluer l'influence de la RAR sur la dose reçue par d'autres organes pour lesquels nous avons moins d'a priori (cœur, œsophage, moelle).

L'étude du STIC RAR est prospective, comparative et non randomisée (voir des extraits du protocole en Annexe 2). Elle doit évaluer les aspects médico-économiques – le « coût » – et les aspects cliniques – le « bénéfice » – de ces nouvelles techniques. Les patients inclus ont été divisés en deux groupes : un groupe « témoin » et un groupe « RAR ». Les patients du

groupe « témoin » – que nous n'évoquerons pas – ont été traités en radiothérapie conformationnelle classique (sans RAR). Les données de ces patients permettront notamment d'analyser les résultats cliniques à long terme (taux de survie, complications). Les patients du groupe RAR étaient divisés en trois sous-groupes : « RPM », « BVR » et « ABC » correspondant respectivement aux patients ayant « bénéficié » d'une radiothérapie synchronisée (RSR), d'une radiothérapie avec blocage respiratoire volontaire et d'une radiothérapie avec blocage actif.

Le système ABC n'étant pas disponible à l'Institut Curie, nous ne présenterons pas de résultat avec cette technique. En revanche, nous disposons des deux autres techniques RAR. Nous verrons dans cette section les résultats dosimétriques issus des planifications de patients « BVR ». Les résultats concernant les patients RPM sont reportés dans la section IV.3.2.

Les patients du groupe BVR ont été traités soit pour un cancer du sein, soit pour un CBNPC entre décembre 2003 et janvier 2006. Pour ces patients, nous avons profité du cadre du STIC RAR pour analyser certaines données dosimétriques requises par ce projet. Nous avons également approfondi l'analyse des données de ces patients. En particulier, un calcul du bénéfice du BVR (comparé à la radiothérapie classique) en terme de probabilité de complications (NTCP) a été réalisé et l'éventuelle diminution de la toxicité a été corrélée à l'augmentation du volume pulmonaire entre RL et BVR pour chaque patient.

IV.3.1.2. Patients et méthodes

Selon le protocole du projet STIC, trois scanners (TDM) étaient acquis pour chaque patient : deux en BVR et un en respiration libre (RL). Chaque scanner en BVR a été réalisé au cours d'une apnée unique réalisé avec le système SpiroDyn'RX (Dyn'R SA, Muret). Pour les CBNPC, la deuxième acquisition TDM a été réalisée après injection d'un produit de contraste (iode). Chacune des trois séries d'images ainsi obtenue a été transférée via un PACS (Picture Archiving and Communication System) à notre service de « dosimétrie » (planification). Sur chaque série d'images, les organes ont été délinéés sur une console SIMAGO (Dosisoft S.A., Cachan). Les contours et les images ont alors été transférés (protocole DICOM RT) sur une console Isis-3D (Technologie Diffusion) et la planification a alors été réalisée. Pour chacun des patients, seule la planification « BVR1 » obtenue sur la série d'images réalisée en BVR

avec injection a été utilisée pour traiter le patient. Les deux autres séries – « RL » et « BVR2 » (non injectée) – ont été réalisées pour les raisons suivantes.

Les planifications « RL » ont permis d'évaluer les bénéfices du BVR en comparant pour chaque patient les deux types de traitement. Les planifications « BVR2 » ont permis d'évaluer la reproductibilité de l'ensemble de la planification en BVR. D'autre part, cette planification a permis de créer l'ITV et le PTV en BVR. En effet, l'ITV devait être, selon les recommandations du « STIC », l'union des deux CTV délinéés sur les deux séries BVR. Cette union des deux volumes a été réalisée manuellement sous Isis-3D.

Marge (mm)	Sein BVR	Sein RL	Poumon BVR	Poumon RL
GTV-CTV	Pas de GTV		6 : adénocarcinome 8 : épidermoïde 5 : autres	
CTV-ITV	ITV = $CTV_1 \cup CTV_2$	10	ITV = $CTV_1 \cup CTV_2$	3 : lobes sup. et moy. 8 : lobes inf.
ITV-PTV	5	5	2	2
PTV-Bord du champ	Adapté au cas	Adapté au cas	10	10

Tableau 21 : Résumé des marges (mm) de sécurité utilisées pour les planifications de traitement pour le sein et le poumon. La marge totale entre GTV et PTV s'obtient en additionnant les différentes marges. Le symbole \cup signifie « Union ».

Les organes sur les trois séries d'images d'un même patient ont été délinéés manuellement par le même opérateur. En revanche, les trois planifications ont pu être réalisées par différentes personnes. La première planification (BVR1, utilisée pour le traitement) a été réalisée selon les habitudes de notre centre. Les deux autres planifications ont été réalisées en s'inspirant de celle-ci. Généralement, les faisceaux de BVR1 ont été importés dans deux nouvelles études (RL et BVR2) puis modifiés afin de les adapter aux spécificités de ces nouvelles séries d'images. L'orientation et le nombre de faisceaux n'ont en général pas été modifiés. En revanche, la position de l'isocentre et la section des faisceaux ont pu être changées. La dose prescrite était – bien sûr – la même pour les trois études. Les marges de sécurité du protocole STIC autour du volume cible macroscopique (GTV) sont résumées dans

le Tableau 21, page 183 et détaillées en Annexe 2. Les marges isotropes ont été réalisées automatiquement.

Les résultats dosimétriques de sept patients « poumons » (CBNPC) et de six patientes « seins » (sein gauche) sont présentés ici. Pour chaque patient, les HDV de chaque organe à risque (OAR) ont été calculés par Isis-3D et transférés par FTP sur un ordinateur personnel (PC) où ils ont été analysés. A partir de l'HDV des poumons et du coeur, un calcul de la probabilité de complication – ou NTCP pour Normal Tissue Complication Probability – a été réalisé par un programme que nous avons développé en langage C (voir la méthode de calcul et les références en Annexe 4). Pour chaque indicateur, nous avons observé le « bénéfice » entre la moyenne des deux planifications « BVR » et celle en RL. Ce bénéfice est calculé ainsi :

$$\Delta(A) = \frac{1}{2} * (A_{BVR1} + A_{BVR2}) - A_{RL}$$

où A_{RL} , A_{BVR1} et A_{BVR2} sont les valeurs de l'indicateur A sur le plan en RL et sur les deux plans en blocage. Par exemple $\Delta(NTCP)$ sera négatif pour un patient pour lequel le traitement en BVR présente une probabilité de complication moins importante que le traitement en RL.

Pour les patientes « seins » :

Les planifications ont été réalisées avec seulement les deux faisceaux tangentiels (internes et externes) et une prescription de 50 Gy à l'isocentre. Les faisceaux complémentaires éventuels (chaîne mammaire interne, susclaviculaire, ...) ont été fixés à 0 Gy pour simplifier l'analyse. Les indicateurs suivants ont été relevés après que la dosimétrie ait été acceptée :

- Cœur : Dmax, NTCP
- Moelle : Dmax
- Poumon homolatéral complet : V20 (fraction volumique recevant plus de 20Gy)
- Poumon homolatéral sans PTV : V10, V20, V30, NTCP
- PTV : V95% (fraction volumique recevant plus de 95% de la prescription)

Le poumon homolatéral est en principe considéré sans le PTV, mais nous voulions nous affranchir du biais induit par l'augmentation importante de la marge CTV-PTV entre BVR et

RL. C'est la raison pour laquelle nous avons également extrait les HDVs du poumon homolatéral complet.

Pour les patients « CBNPC » :

Pour les patients CBNPC, les planifications sont composées généralement de 4 à 6 faisceaux et pouvaient couvrir le médiastin selon le stade et l'envahissement ganglionnaire.

Les indicateurs suivants ont été observés :

- Cœur : V40, NTCP
- Moelle : Dmax
- Œsophage : Dmax
- Poumons sans PTV : V10, V20, V30, NTCP
- Poumons complets : NTCP
- PTV : V95% (volume recevant 95% de la prescription)

Là encore, les HDVs des poumons (les deux) ont été réalisés avec et sans exclusion du PTV.

IV.3.1.3. Résultats

Les indicateurs dosimétriques pour les trois planifications des six patientes « seins » et des sept patients « CBNPC » sont reportés dans le Tableau 22, page 187 et dans le Tableau 23, page 190 respectivement.

Pour les patientes « seins » :

Pour toutes les patientes « seins », les NTCP du cœur et du poumon étaient négligeables (inférieurs à 0.001%) pour les trois dosimétries et ne sont pas reportés. Les HDVs du poumon homolatéral « sans PTV » sont reportés sur la Figure 71, page 188. La délinéation du PTV de la patiente 4 n'a pas été réalisée pour une des planifications. Le volume spirométrique de référence V_{BIPR} (voir IV.2.1) de chaque patiente est également reporté dans le Tableau 22,

page 187. La valeur de $\Delta(V20)$ est tracée en fonction de V_{BIPR} sur la Figure 72, page 189. Pour certains patients (2/6), V20 était légèrement supérieur en BVR qu'en RL.

Pour les patients « CBNPC » :

Pour tous les patients « CBNPC » les HDV des poumons 'sans PTV' sont reportés sur la Figure 73, page 191. Quelques données n'ont pu être mesurées pour ces patients et manquent dans le Tableau 23, page 190. L'augmentation Δ_{max} (%) du volume pulmonaire entre RL et BVR – provenant de l'étude de la section IV.2.1 – est tracée en fonction de la diminution de NTCP sur la Figure 74, page 192. Le patient 3 est exclu de cette figure car tous ses NTCP étaient inférieurs à 0.001%. Pour un patient (1/6), la valeur de NTCP était supérieure en BVR qu'en RL.

Cependant les moyennes pour les 7 patients de $\Delta(V10)$, $\Delta(V20)$ et $\Delta(V30)$ étaient respectivement égales à 8,5%, 7,0% et 5,7% – soit une baisse rapportée aux valeurs en RL de 18%, 18% et 19%. La probabilité de complication baissait quant à elle de 13,7% – soit 52% relativement aux valeurs en RL.

	Cœur				Moelle				PTV			
	Dmax (Gy)				Dmax (Gy)				V95% (%)			
Patients	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)
1	6	3,2	3,7	0,9	1,1	1	1,1	-0,1	87,4	77,8	63,8	18,8
2	3,8	3,7	6,3	-2,6	1,1	1,1	1,4	-0,3	88,6	86,6	89,6	-2,0
3	3,8	5	4,4	0,0	1	1,1	1,2	-0,2	85,4	84	27,9	56,8
4	15,3	17	23,6	-7,5	1,5	ND	ND	ND	89,2	90,3	ND	ND
5	4,6	4,6	6,7	-2,1	1,1	1,1	1,4	-0,3	79,6	78,7	70	9,2
6	3	3,2	1,7	1,4	1	1	1	0,0	77	78,1	62,2	15,4

	Poumon homolatéral (sans PTV)												Poumon homolatéral complet				
	V10 (%)				V20 (%)				V30 (%)				V20 (%)				
Patients	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	V _{BIPR} (cc)
1	4,9	2,8	2,3	1,6	3,4	1,8	1,2	1,4	2,6	1,3	0,5	1,5	4,1	1,9	2,8	0,2	1500
2	5,2	4,2	12,4	-7,7	3,7	3,3	9,6	-6,1	3,1	2,3	8,3	-5,6	4,2	3,7	12,3	-8,4	1400
3	5,1	7,1	2,8	3,3	4	5,9	1,9	3,1	3,4	5,2	1,4	2,9	5,8	4,1	4,5	0,4	1600
4	13,5	12,9	ND	ND	11,5	11,7	ND	ND	10,6	10,5	ND	ND	11,4	13,3	12,6	-0,2	2650
5	5,9	5,7	6,4	-0,6	4,3	4,4	4,1	0,3	3,6	3,5	3,1	0,5	3,2	4,7	9,5	-5,6	1800
6	2,1	6,6	4,4	-0,1	1	5,3	3	0,2	0,6	4,8	2,3	0,4	4,6	3,8	6,5	-2,3	1300

Tableau 22 : Résultats dosimétriques du bras BVR (spiromètre) des patientes atteintes d'un cancer du sein. BVR = Blocage Volontaire de la Respiration ; RL = Respiration Libre ; Vi = fraction volumique (%) ayant reçu la dose i Gy. V95% = fraction volumique (%) du PTV ayant reçu 95% de la prescription ; Δ(%) est la différence entre la moyenne des valeurs BVR1 et BVR2 et la valeur RL.

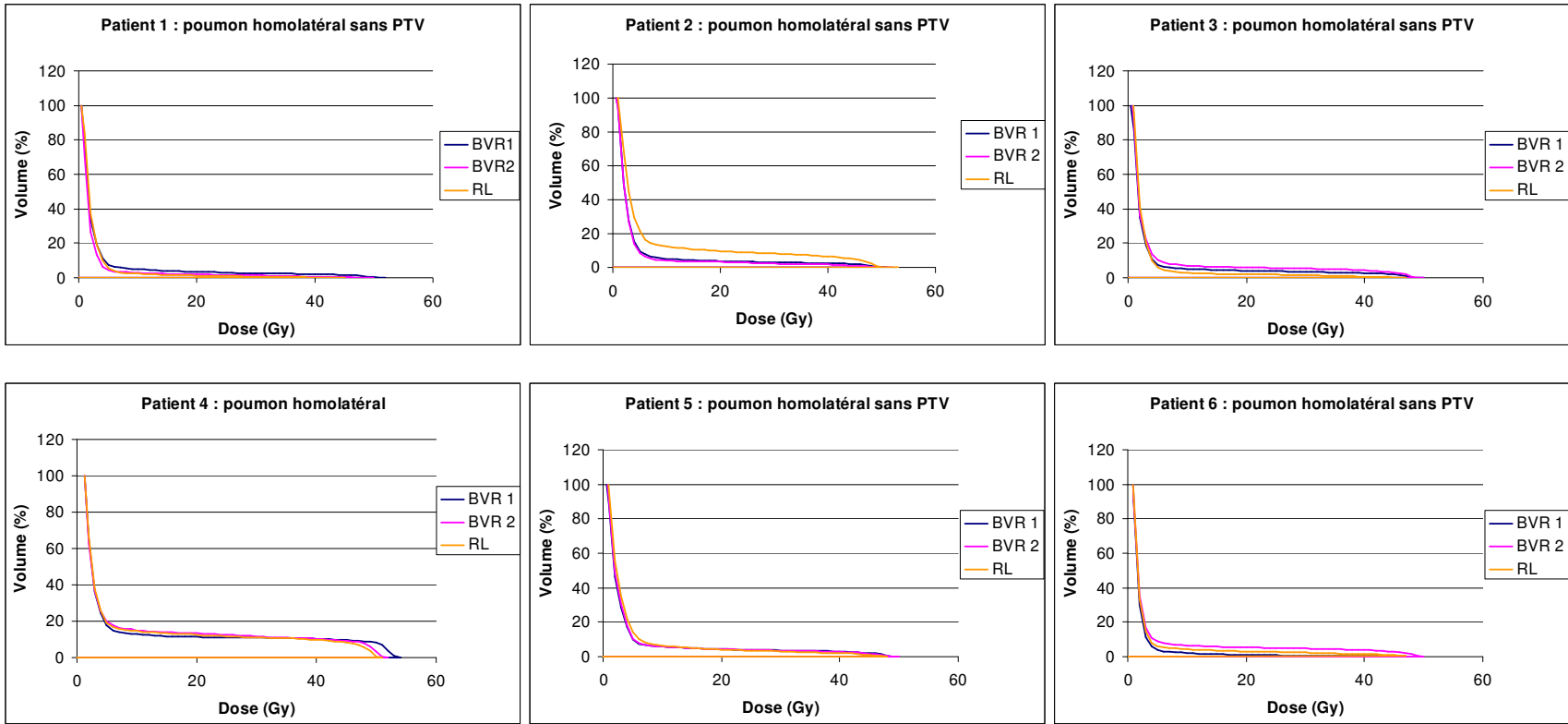


Figure 71 : Histogrammes Dose-Volume du poumon homolatéral des patientes traités pour un cancer du sein en BVR.

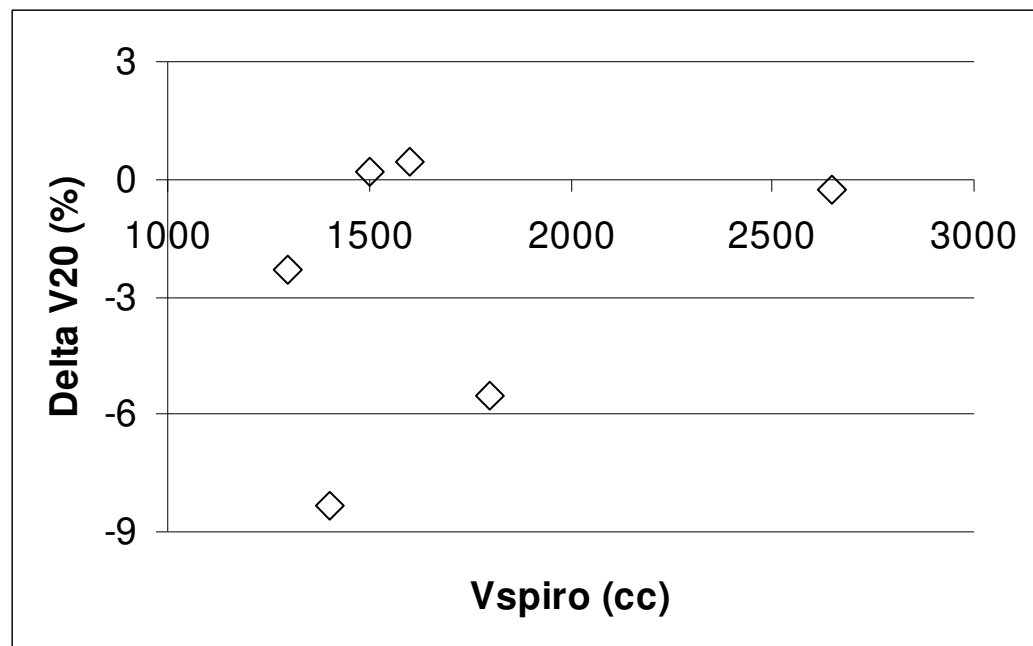


Figure 72 : Réduction $\Delta(\%)$ de la toxicité pulmonaire (V20 du poumon homolatéral) entre BVR et RL pour le cancer du sein en fonction du blocage de référence V_{BIPR} . Les valeurs positives de D correspondent aux patients pour lesquels le V20 est plus grand en BVR qu'en RL.

Patients	Cœur								Moelle				PTV				Oesophage			
	V40 (%)				NTCP (%)				Dmax (Gy)				V95% (%)				Dmax (Gy)			
	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)
1	15,2	14,9	26,5	-11,5	1,3	0,8	5,3	-4,3	36,3	38,8	44,8	-7,3	100	100	98,4	1,6	39,7	59,1	47,1	2,3
2	34,3	28,3	44,9	-13,6	0,3	0,1	4,1	-3,9	41	37,5	41	-1,8	94,9	87,8	100	-8,7	67,8	66,4	68,3	-1,2
3	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0	23,4	23	23,6	-0,4	97,3	94	ND	95,7	67,8	64,8	65,2	1,1
4	3,1	7,9	8,6	-3,1	0	0	0	0,0	ND	40,1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	61,5	41,6	ND	ND
5	10,5	6,4	14,2	-5,8	0	0	5,2	-5,2	40	39,6	41,2	-1,4	98,6	93,1	99	-3,2	66,5	63,4	66	-1,1
6	19,6	19,6	6	13,6	0	0	0	0,0	39,3	40,1	39,3	0,4	89,4	91,1	86,9	3,3	66,2	67,7	65,6	1,4
7	0,1	2,5	5	-3,7	0	0	0	0,0	39	38,8	42,6	-3,7	100	100	100	0,0	65,3	64,7	65,2	-0,2

Patients	Poumons (sans PTV)												Poumons complets			
	V10 (%)				V20 (%)				V30 (%)				NTCP (%)			
	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)	BVR1	BVR2	RL	Δ(%)
1	44,5	46,3	63,5	-18,1	37,5	38,3	56,4	-18,5	29,4	30,2	46,3	-16,5	14	17,6	80,8	-65,0
2	51,6	49,6	59,5	-8,9	36,8	35,1	45,4	-9,5	26,5	24,2	29,1	-3,8	10,9	7,6	23	-13,8
3	13,4	14,5	16,4	-2,5	10,4	10,3	11,1	-0,7	8	8	8,6	-0,6	0	0	0	0,0
4	ND	29,6	46,1	-16,5	ND	20,2	29,7	-9,5	ND	15,1	21,8	-6,7	ND	0,2	3,2	-3,0
5	29	27,5	39,1	-10,9	20,5	18,4	25,5	-6,1	17,1	15,7	20,1	-3,7	1,1	0,5	4	-3,2
6	49,5	50,2	46	3,9	37	37,8	35	2,4	21,1	22,6	23,8	-2,0	5,3	6,7	5,2	0,8
7	37,4	43,3	47,2	-6,9	27	31,3	36,2	-7,1	22,3	27	31,6	-7,0	3	8,7	17,6	-11,8

Tableau 23 : Résultats dosimétriques du bras BVR (spiromètre) des patients atteints d'un cancer du poumon (CBNPC). BVR = Blocage Volontaire de la Respiration ; RL = Respiration Libre ; Vi = fraction volumique (%) ayant reçu la dose i Gy. V95% = fraction volumique (%) du PTV ayant reçu 95% de la prescription ; NTCP = Probabilité de complication. Δ(%) est la différence entre la moyenne des valeurs BVR1 et BVR2 et la valeur RL.

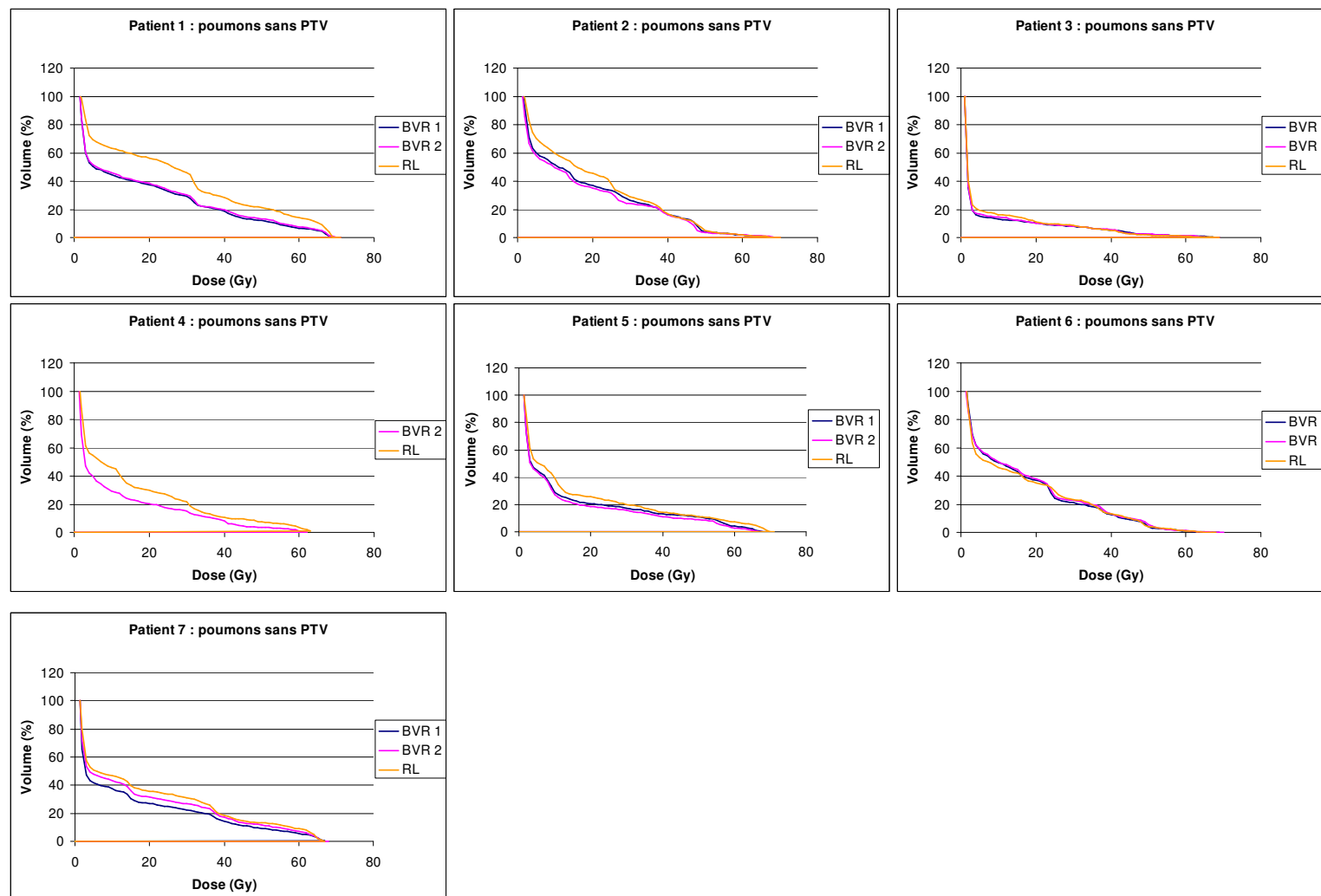


Figure 73 : Histogrammes Dose-Volume des poumons des patients traités pour un cancer du poumon (CBNPC) en BVR.

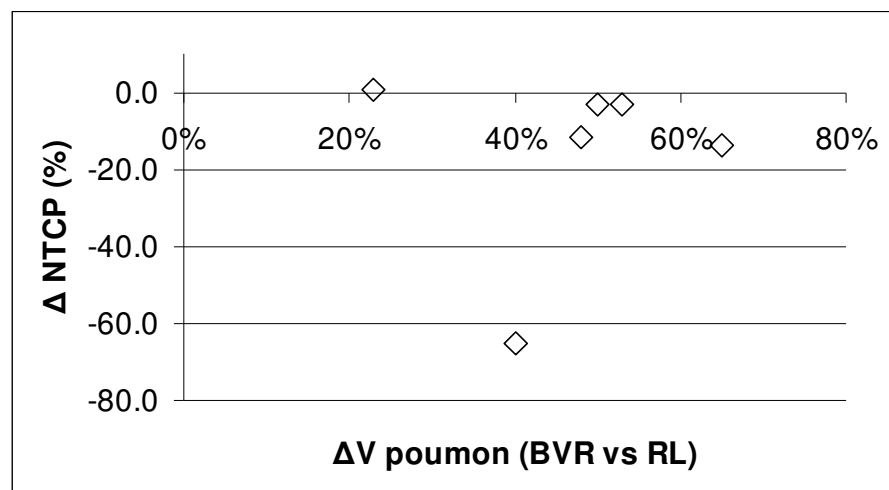


Figure 74 : Réduction de la probabilité de complication (NTCP) en fonction de l'augmentation du volume pulmonaire entre BVR et RL pour 6 patients traités pour un cancer du poumon.

IV.3.1.4. Discussion

IV.3.1.4.1. Traitement du sein en BVR

Dose au cœur : La dose au cœur des patientes traitées pour le sein gauche était en général assez faible. Les NTCP du cœur étaient d'ailleurs tous inférieurs à 0.001%. Ceci peut s'expliquer par le fait que seuls les faisceaux tangentiels sont considérés. En passant de RL à BVR, la dose maximum au cœur diminuait dans la moitié des cas (3/6), ne changeait pas pour une patiente et augmentait pour deux. Plusieurs études ont montré une diminution plus significative de la dose cardiaque en utilisant le BVR pour le sein gauche (Remouchamps et al., 2003a, Remouchamps et al., 2003c, Sixel et al., 2001, Lu et al., 2000). Mais comme nous l'avons déjà évoqué (voir II.2.5.6.3), ces équipes incluent la CMI (Chaîne Mammaire Interne) dans les faisceaux tangentiels ; le cœur se retrouve alors généralement dans le faisceau et peut en sortir en BVR (Sixel et al., 2001). Dans notre étude, le cœur est généralement hors du faisceau. Seule la patiente 4 recevait une Dmax supérieure à 20 Gy en RL. Pour cette patiente, Dmax en BVR était de 15,3 et 17,0 Gy (BVR1 et 2 respectivement).

Dose à la moelle : La dose à la moelle pour les patientes « sein » était très faible (Dmax toujours inférieur à 2Gy). Le calcul de la dose dans les régions aussi éloignées du faisceau présente trop d'incertitudes pour tirer une conclusion sur les valeurs relevées.

Couverture du PTV : Cette étude a ouvert un débat sur la couverture du PTV dans le traitement du sein. Après avoir ajouté les marges de sécurité au CTV, le PTV affleurait à la peau. Ainsi, l'établissement de l'équilibre électronique dans les premiers millimètres sous la peau compromettrait une couverture telle que celle préconisée par l'ICRU : 100% du PTV devrait recevoir entre 95% et 107% de la dose. Cette couverture étant impossible à réaliser, nous avons accepté les dosimétries telles qu'elles auraient été faites habituellement à l'Institut sans création d'un PTV. La dose au PTV ne devenait alors qu'un indicateur – et pas une contrainte – de la qualité de l'irradiation. A ce titre, la couverture du PTV (V95%) était meilleure pour le BVR que pour la RL dans 4 cas sur 5. Pour la patiente 3, V95% ne valait que 28% en RL et plus de 84% en BVR. Il faut noter que ce résultat reflète surtout l'utilisation d'une marge CTV-ITV plus importante pour la RL. Dans la littérature, la cible

n'est presque jamais délinéée et le PTV rarement créé. Remouchamps *et al.* ont déjà relevé le problème et créent un PTV seulement pour les ganglions de la CMI (Remouchamps *et al.*, 2003c). Le CTV dans la glande est laissé sans marge pour tenir compte des mouvements internes et des erreurs de positionnement, un espacement de 2 cm est laissé entre les bords du champ et le CTV sur la DRR. Même avec l'apport de la RCMI, la couverture n'était pas parfaitement réalisée. En ajoutant à ce problème les grandes variabilités dans le contourage de la glande déjà évoquées (voir I.3.3.2), il est légitime de se demander si le rapport 62 de l'ICRU est bien adapté au traitement du sein. Ce rapport a le mérite d'exister et de servir de base aux débats mais est aujourd'hui remis en question (Purdy, 2004).

Dose au poumon homolatéral : Par rapport à la RL, la BVR a permis de réduire le V20 du poumon homolatéral complet pour la plupart des patientes (4/6). Pour la patiente 2, un bénéfice visible peut s'observer sur les HDVs du poumon. Cependant, les valeurs de V10, V20 et V30 du poumon homolatéral « sans PTV » étaient en général trop faibles pour être significatives. Les NTCP du poumon étaient d'ailleurs tous inférieurs à 0.001% et le bénéfice sur le V20 ne semble pas corrélé au volume de référence V_{BIPR} (Figure 72, page 189). Il faut, là encore, souligner que l'étude n'incluait pas les champs « CMI » et autres compléments sous- et sus-claviculaires. Remouchamps *et al.* ont obtenu par exemple grâce au système ABC une diminution plus significative des NTCP des poumons mais pour des traitement à cinq faisceaux en RCMI (Remouchamps *et al.*, 2003c).

IV.3.1.4.2. Traitement du CBNPC en BVR

Dose au cœur : La diminution du PTV en BVR induit une diminution considérable de la dose au cœur (V40) pour cinq des sept patients étudiés (-7,5% en moyenne). Pour le patient 3, V40 était nul pour les trois dosimétries et pour le patient 6, V40 augmentait considérablement en BVR, probablement à cause d'un rapprochement du cœur et de la tumeur pendant l'apnée. Enfin pour trois patients, le NTCP du cœur était non nul en RL et baissait considérablement en BVR.

Dose à la moelle et à l'œsophage : Les doses maximums (Dmax) à la moelle et à l'œsophage étaient peu affectées par la technique de traitement (BVR ou RL) et variaient pour l'ensemble des patients de moins de 5% (variation relative pour l'œsophage pour tous les

patients et pour 4 des 7 patients pour la moelle). En revanche pour les patients 7 et 1, la Dmax à la moelle diminuait respectivement de 3,7 Gy et 7,3 Gy. Ce dernier patient était un peu particulier puisqu'il n'avait qu'un seul poumon et que son PTV était très important et se situait près de la moelle. La dosimétrie en RL la plus aboutie ne remplissait pas les contraintes de doses fixées par le radiothérapeute (poumons, moelle et PTV) malgré une reconfiguration complète des faisceaux (5 faisceaux en BVR et 4 en RL). Ce patient n'aurait simplement pas pu être traité sans BVR.

Couverture du PTV : La couverture du PTV, mesuré comme la fraction volumique recevant 95% (D95%) de la prescription était généralement supérieure à 90% pour l'ensemble des plans. Ce résultat n'est pas étonnant puisque la couverture du PTV était une des contraintes prioritaires pour la planification. Quelques dossiers ne remplissaient cependant pas aussi bien ce critère, ou seulement au prix d'une trop forte dose à un des OAR. Ainsi D95% était seulement de 86,9% en RL pour le patient 6.

Dose aux poumons : Comme nous l'attendions, la diminution de dose la plus spectaculaire a été observée pour les poumons. Entre RL et BVR, le V30 de tous les patients (7/7) présentait une diminution comprise entre 0,6 et 16,5% (relativement aux valeurs en RL cette diminution s'étale de 7% à 36%). De plus la probabilité de complication (NTCP) diminuait de façon importante pour cinq des patients. Cette probabilité était nulle pour les trois planifications du patient 3 et curieusement, était plus importante en RL qu'en BVR pour le patient 6. Après vérification, le GTV et donc le PTV de ce patient étaient plus importants en BVR qu'en RL. Deux baisses spectaculaires de NTCP entre BVR et RL doivent être soulignées : pour le patient 1 (le patient à un seul poumon), la valeur de NTCP passait de 80,8% à 17,8% et pour le patient 2 cette valeur passait de 23,0% à 9,2%.

IV.3.1.4.3. Limites de l'étude

Il n'est pas aisé de comparer deux planifications, même si un protocole assez strict est établi (limites de dose, prescription et protocole de délinéation identiques). En effet, il y a une certaine subjectivité dans la décision d'accepter ou non une planification. Ainsi, un compromis a dû être établi entre, d'une part, une recopie à l'identique des faisceaux pour les trois plans – ce qui n'est évidemment pas acceptable – et d'autre part une reconfiguration totale de tous les faisceaux pour chacun des plans – qui rendrait difficile la comparaison entre

RL et BVR. Pour un même patient, il existe une infinité de planifications possibles – en particulier pour la planification du traitement du poumon qui est faiblement « protocolisable ». Le groupe AQ (Assurance Qualité) du projet STIC RAR a d'ailleurs essayé d'évaluer ce problème en réalisant l'étude suivante. Plusieurs centres recevaient un CD contenant les séries d'images (DICOM) d'un patient CBNPC et d'une patiente « sein ». Chaque centre devait réaliser une planification selon ses habitudes mais en respectant les recommandations du protocole et en connaissant l'historique médical du patient. Les premiers résultats de cette étude montrent de très grandes différences des indicateurs dosimétriques selon les opérateurs.

Ce résultat – qui sort du cadre de cette thèse – n'est pas étonnant. En effet, une valeur de V20 contient par exemple une information très complexe. Elle résume à une valeur unique une distribution parfois complexe de la dose. En outre, elle est entachée des variabilités de chaque étapes : acquisition TDM, délinéation des structures, choix du nombre et de la configuration des faisceaux (angulations, sections, accessoires, énergies, etc...) et enfin des variabilités inter et intra-observateur de la décision de valider une planification. La délinéation des structures par exemple est très dépendante de l'opérateur. Nous avons vu dans une étude hollandaise que le GTV dans le poumon délinéé sur des images sur CD pouvait varier du simple au triple selon l'opérateur (min/max = 8,3/26,9 cm³) (van Sornsens De Koste et al., 2005).

Le relevé, l'exploitation et l'analyse de ces données a été délicat. Pour des raisons de priorités cliniques, il a parfois été difficile d'homogénéiser parfaitement la procédure de planification. Ainsi, deux plans d'un même patient ont pu être réalisés à plusieurs mois d'intervalles. Certaines données de patients supplémentaires n'ont parfois pas pu être exploitées. Cependant, chaque plan finalement sélectionné et présenté ici a été élaboré avec un grand soin. Nous avons vérifié la cohérence de valeurs observées en particulier lorsque celles-ci étaient contre intuitives.

Devant la relative difficulté à interpréter certains résultats, nous avons réalisé des études complémentaires afin de simplifier le problème (voir IV.3.3). En particulier pour le BVR nous séparerons les influences de l'augmentation du volume pulmonaire et celle de la diminution des marges de sécurité.

IV.3.2. Patients traités en RSR

IV.3.2.1. Introduction

La littérature, qui regorge d'articles sur les applications du système RPM (Berson et al., 2004, Duan et al., 2003, Ford et al., 2003, Ford et al., 2002, Gierga et al., 2003, Gierga et al., 2004, Hansen et al., 1998, Hara et al., 2002, Keall, 2004, Keall et al., 2003, Keall et al., 2004, Kini et al., 2003, Kubo and Wang, 2000, Mageras and Yorke, 2004, Minohara et al., 2000, Nehmeh et al., 2003, Nehmeh et al., 2004, Ohara et al., 1989, Pedersen et al., 2004, Ramsey et al., 1999a, Ramsey et al., 1999b, Underberg et al., 2004, Rietzel et al., 2005a, Vedam et al., 2001, Wagman et al., 2003), évoque assez peu l'impact dosimétrique de la technique. Une des questions importantes pour le système RPM était de savoir si au bénéfice géométrique évident – et publié (Ford et al., 2002) – induit par la diminution du mouvement, s'ajoute un bénéfice dosimétrique lié au fait que le traitement s'effectue en fin d'inspiration libre. Comme nous l'avons fait dans la section précédente (section IV.2.2) pour le traitement en blocage respiratoire (BVR), nous présentons ici les résultats dosimétriques des patients du groupe RPM du projet STIC RAR, ayant bénéficié de la Radiothérapie Synchronisée à la Respiration (RSR) à l'aide du système RPM (Varian Medical System). Nous nous sommes attachés, pour chacun des patients inclus dans le groupe RPM, à comparer la planification en RSR (réalisée sur images issues du 4D-CT) à celle qui aurait été réalisée pour un traitement conformationnel classique (réalisé sur images 3D).

IV.3.2.2. Patients et méthodes

La méthode utilisée ici est très comparable à celle utilisée pour les résultats dosimétriques du BVR (section IV.2.2), excepté que les scanners BVR sont remplacés ici par les séries 3D de fin d'inspiration extraites des 4D-CT. Selon le protocole du projet STIC, trois acquisitions scanner TDM en RL (deux 4D-CT et une acquisition « 3D » hélicoïdale standard) ont été réalisées pour chacun des patients (« CBNPC » ou « sein »). Pour les CBNPC, le deuxième scanner 4D-CT a été réalisé après injection d'un produit de contraste (iode).

Trois planifications sont réalisées sur la série d’images 3D (plan RL) et sur les deux séries de fin d’inspiration extraites des deux acquisitions 4D (plans RSR-1 et RSR-2). Sur chaque série d’images, les organes ont été délinéés sur une console SIMAGO (Dosisoft S.A., Cachan). Les contours et les images ont été transférés (protocole DICOM RT) sur une console ISIS-3D (Technologie Diffusion) et la planification a alors été réalisée. Pour chacun des patients, seule la planification « RSR-1 » obtenue sur la série d’images réalisée avec injection a été utilisée pour traiter le patient. Les marges utilisées pour créer le PTV ainsi que le reste de la méthodologie de cette étude sont les mêmes que ceux utilisés pour l’étude du BVR (Tableau 21, page 183). Les résultats dosimétriques de neuf patients « poumons » (CBNPC) et six patientes « seins » sont présentés ici. Excepté la patiente 1 (sein droit), les patientes « seins » étaient traitées pour un cancer du sein gauche.

IV.3.2.3. Résultats

Le Tableau 24, page 200 et le Tableau 25, page 201 présentent les résultats dosimétriques des trois plans RSR-1, RSR-2 et RL pour les patients « seins » et « poumons » respectivement. Quelques données n’ont pu être mesurées pour ces patients et manquent dans ces tableaux.

Pour les patientes « seins » :

Pour les patientes « seins », comme c’était le cas pour le BVR, les valeurs de NTCP pour le coeur étaient toutes nulles et ne sont pas reportées. Les HDV « du poumon homolatéral sans PTV » des patientes « seins » sont reportés sur la Figure 75, page 202. Pour toutes les patientes, les valeurs de V10, V20 et V30 étaient systématiquement plus importantes en RSR qu’en RL. La Figure 76, page 203 représente la variation $\Delta(V30)$ en fonction de **Vol(Ph0%)** – **Vol(RL)** représentant la différence de volume pulmonaire entre la fin d’inspiration mesuré sur scanner 4D (phase 0%) et celui en RL mesuré sur scanner 3D (issues de la section IV.2.2).

Pour les patients « CBNPC » :

Les HDV des « poumons sans PTV » des patients CBNPC sont reportés sur la Figure 77, page 204. Les valeurs de V10, V20 et V30 étaient généralement plus faibles en RSR qu’en

RL. Le V20 par exemple était plus faible en RSR pour 8 des patients (8/9). La diminution variait de -7,1% à 1,4%. La valeur de NTCP était, quant à elle, systématiquement (9/9) plus faible en RSR qu'en RL (de -0,1% à -26%). Ainsi la diminution relative entre RSR et RL (c'est-à-dire rapportée à la valeur en RL) pouvait atteindre 59,3% pour le patient 1. Cependant pour quatre patients (4/9), la diminution de NTCP était inférieure à 3% (pour le patient 9, NTCP valait seulement 0,1% même en RL). La Figure 78, page 205 représente la variation $\Delta(\text{NTCP})$ en fonction de $\text{Vol}(\text{Ph0\%}) - \text{Vol}(\text{RL})$.

	Cœur				Moelle				PTV			
	Dmax (Gy)				Dmax (Gy)				V95% (%)			
Patients	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)
1	3,8	4,4	4,4	-0,3	1,1	1,2	1,3	-0,2	89,2	89,7	85,9	3,6
2	50,4	47,3	44,2	4,6	1,3	1,3	1,3	0,0	91,5	89,7	80,7	9,9
3	5	4,7	5,8	-1,0	1,1	1,1	1,2	-0,1	93	87,7	77	13,4
4	5	5	5,3	-0,3	1,7	1,7	1,7	0,0	89	91	70	20,0
5	49,5	48,5	46,8	2,2	1,5	1,5	1,5	0,0	79,3	84,4	72,2	9,6
6	47,4	44,7	46,3	-0,3	1,2	1,1	1,2	-0,1	63,8	55,1	48,3	11,2

	Poumon homolatéral (sans PTV)											
	V10 (%)				V20 (%)				V30 (%)			
Patients	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)
1	5,9	8,1	6,8	0,2	4,7	6,8	4,7	1,1	4,2	5,7	3,8	1,2
2	12,2	11	8,2	3,4	9,8	8,6	5,4	3,8	8,3	7,2	4	3,8
3	7,6	5,9	3,3	3,5	5,6	4	1	3,8	4,1	3	0	3,6
4	2,9	2,9	0,5	2,4	1,5	1,6	1	0,6	1,1	1,2	0	1,2
5	9	9	5	4,0	7	7	3	4,0	6	6	2	4,0
6	4,6	3,4	2	2,0	3,5	2,6	1,2	1,9	2,9	2,1	0,6	1,9

Tableau 24 : Résultats dosimétriques du bras RSR (système RPM) des patientes atteintes d'un cancer du sein. 4D = Planification pour la RSR ; RL = Respiration Libre (3D) ; Vi = fraction volumique (%) ayant reçu la dose i Gy. V95% = fraction volumique (%) du PTV ayant reçu 95% de la prescription ; Δ(%) est la différence entre la moyenne des valeurs 4D-1 et 4D-2 et la valeur RL.

Patients	Cœur								Moelle				PTV				Oesophage			
	V40 (%)				NTCP (%)				Dmax (Gy)				V95% (%)				Dmax (Gy)			
	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)
1	10	14	18	-6,0	0	0	0,1	-0,1	40,9	40	39,7	0,8	67,2	65,7	63,7	2,8	64	ND	64	0,0
2	ND	24,7	33,6	-8,9	ND	0,3	3,8	-3,5	45	45	55,4	-10,4	87,2	86,3	98,7	-12,0	65,5	65,3	66	-0,6
3	25,6	23,3	20,9	3,6	0,4	0,2	0,1	0,2	38,4	39	39,3	-0,6	96,5	96	99,5	-3,3	ND	62,2	62,7	-0,5
4	21,6	15,8	25,1	-6,4	0,2	0	0,4	-0,3	40,2	44	42,4	-0,3	100	97,2	91,7	6,9	68,3	66,7	66,3	1,2
5	ND	18,1	12,3	5,8	ND	0	0	0,0	ND	39,2	42,4	-3,2	ND	81,9	78,1	3,8	ND	61,8	62,2	-0,4
6	15,8	13,2	9,6	4,9	0	0	0	0,0	40,8	41	59,1	-18,2	82	78,4	ND	ND	69,6	61,8	63	2,7
7	29,5	ND	50	-20,5	0,1	ND	4,4	-4,3	42	ND	43,8	-1,8	84,8	ND	91,8	-7,0	64,5	ND	66	-1,5
8	31,8	29,3	44,5	-14,0	3,8	2	30,2	-27,3	40,9	41,15	44,9	-3,9	79,2	94,5	81,9	4,9	66,5	66,7	66,2	0,4
9	0	ND	0	0,0	0	ND	0	0,0	9,4	ND	9,4	0,0	95,5	ND	72,3	23,2	10,8	ND	10,8	0,0

Patients	Poumons sans PTV												Poumons complets			
	V10 (%)				V20 (%)				V30 (%)				NTCP (%)			
	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)	4D-1	4D-2	RL	Δ(%)
1	54	54,5	62,6	-8,4	46,6	47,6	54,2	-7,1	40	40,1	46,9	-6,9	36,3	31,6	59,9	-26,0
2	55,1	51,8	55,2	-1,8	36,3	34	35,8	-0,6	28,1	26,4	28,1	-0,9	37,1	20	33	-4,5
3	43,6	44,9	49,2	-5,0	32,4	32,7	36,1	-3,6	23,7	24,9	28,5	-4,2	8,5	10,7	14,9	-5,3
4	45,5	38,4	47,3	-5,3	34,4	27,6	36,2	-5,2	14,6	8,8	14,2	-2,5	2,7	0,6	2,7	-1,1
5	ND	56,8	62,3	-5,5	ND	43,7	48,9	-5,2	ND	32	27,5	4,5	ND	13,6	22,1	-8,5
6	42	42,9	48,2	-5,8	31	30,8	35,8	-4,9	19,7	20,7	25,6	-5,4	2,1	1,7	7,2	-5,3
7	36,9	ND	41,3	-4,4	22,6	ND	25,6	-3,0	17,5	ND	20,2	-2,7	0,8	ND	3,1	-2,3
8	29,5	32	29,7	1,1	24,6	26,6	24,2	1,4	21,3	21,4	20,2	1,2	0,7	1,1	1	-0,1
9	15,8	ND	16,5	-0,7	9,8	ND	9,9	-0,1	6,7	ND	6,3	0,4	0	ND	0,1	-0,1

Tableau 25 : Résultats dosimétriques du bras RSR (système RPM) des patients atteints d'un cancer du poumon (CBNPC). 4D = Planification pour la RSR ; RL = Respiration Libre (3D) ; Vi = fraction volumique (%) ayant reçu la dose i Gy. V95% = fraction volumique (%) du PTV ayant reçu 95% de la prescription ; Δ(%) est la différence entre la moyenne des valeurs 4D-1 et 4D-2 et la valeur RL; NTCP = probabilité de complications.

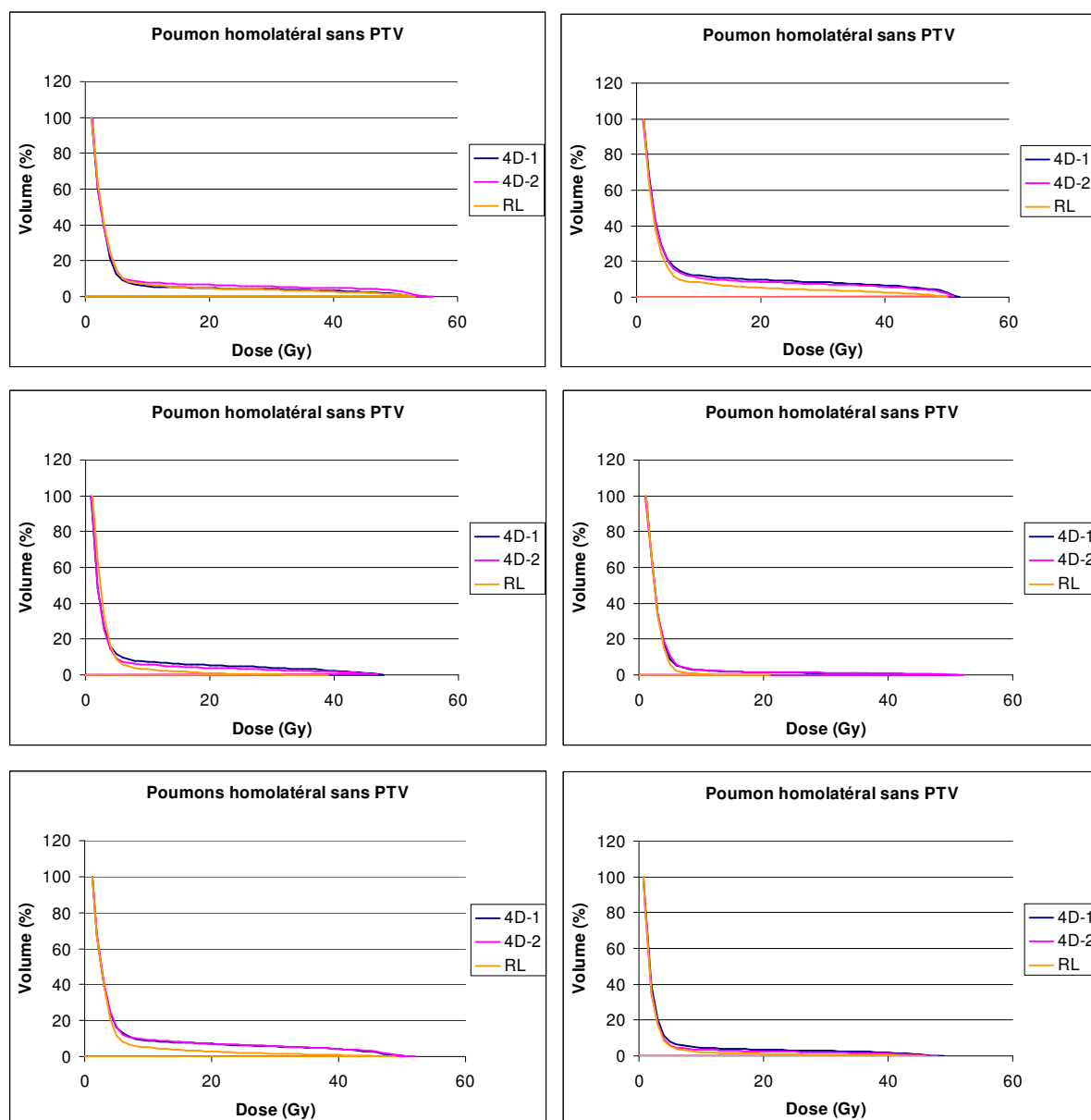


Figure 75 : Histogramme Dose-Volume du poumon homolatéral sans PTV des patientes traitées pour un cancer du sein en RSR.

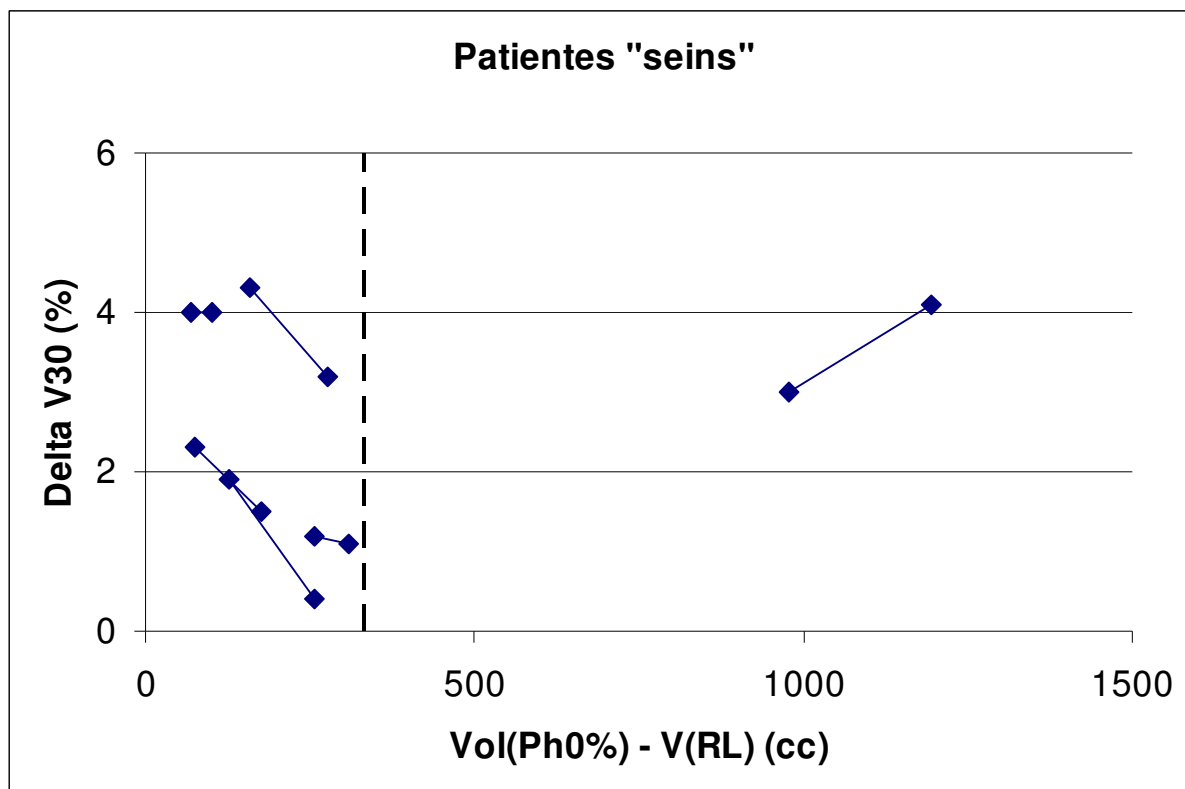


Figure 76 : Réduction de la toxicité pulmonaire (V30 du poumon homolatéral sans PTV) en fonction de la différence de volume pulmonaire entre la phase 0% et la RL pour les patientes traitées en RSR pour un cancer du sein. Pour chaque patient les valeurs pour les deux acquisitions 4D sont représentées comme un couple de points liés. La droite verticale (pointillés) représente la moyenne de la différence de volume pulmonaire (332 cm³).

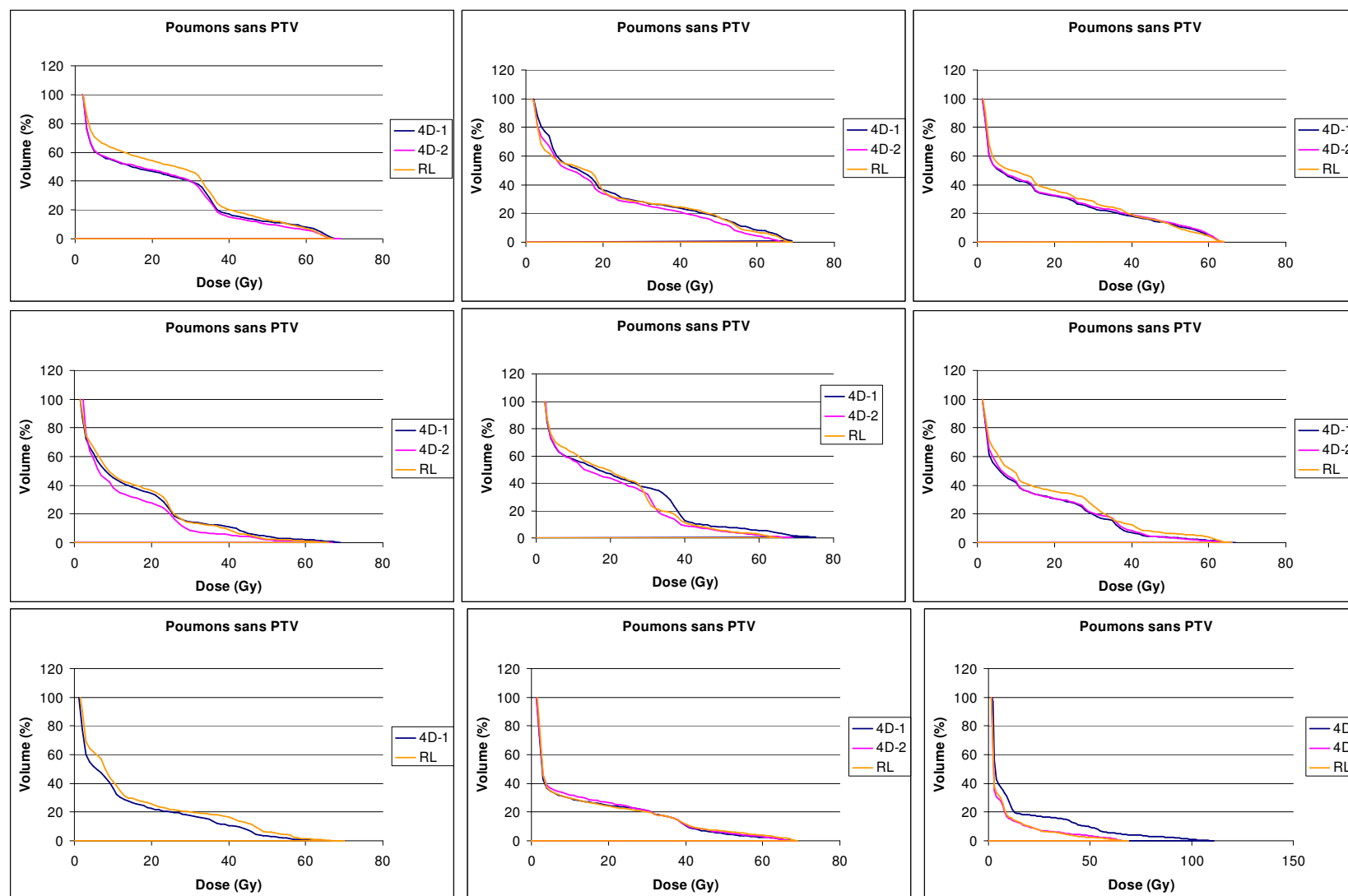


Figure 77 : Histogramme Dose-Volume des poumons sans PTV des patients traités pour un cancer du poumon (CBNPC) en RSR.

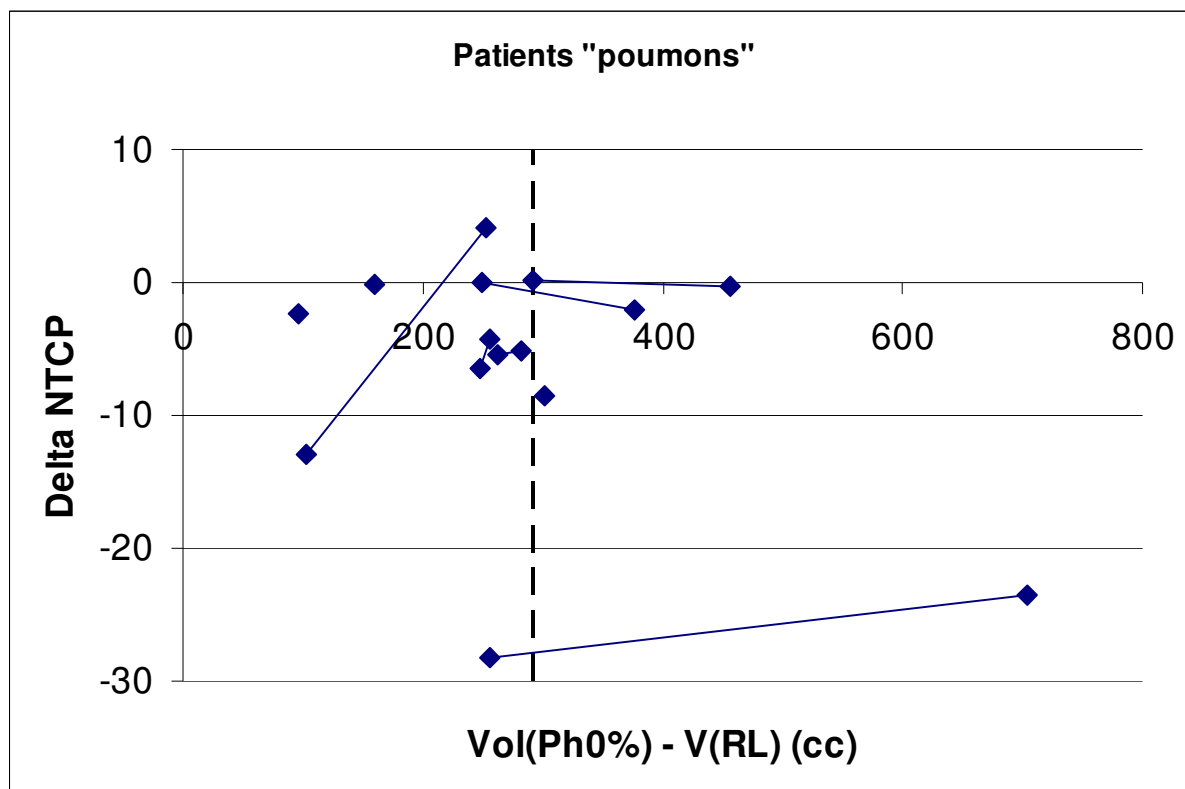


Figure 78 : Réduction de la toxicité pulmonaire (NTCP des poumons) en fonction de la différence de volume pulmonaire entre la phase 0% et la RL pour les patients traités en RSR pour un cancer du poumon. Pour chaque patient les valeurs pour les deux acquisitions 4D sont représentées comme un couple de points liés. La droite verticale (pointillés) représente la moyenne de la différence de volume pulmonaire (291 cm³).

IV.3.2.4. Discussion

IV.3.2.4.1. Traitement du sein en RSR

Nous avons évalué pour six patientes l'impact dosimétrique de la RSR pour le traitement du sein par deux champs tangentiels. En se basant sur les indicateurs dosimétriques usuels les bénéfices dosimétriques de la technique semblent limités. La principale raison réside dans le fait que la toxicité du traitement standard (RL) était elle-même assez faible. Pour la moitié des patientes (3/6), la dose maximum reçue par le cœur – Dmax(cœur) – était inférieure à 6 Gy quelle que soit la technique de traitement. Pour la patiente 2, Dmax(cœur) augmentait même de 4,6 Gy entre RSR et RL. Cependant, ce chiffre reflétait essentiellement la présence d'un point chaud très localisé puisque la valeur de V30(cœur) pour cette patiente était de seulement 0,6%, 0,7% et 0,3% pour les plans RSR-1, RSR-2 et RL respectivement.

Plus ennuyeux, la toxicité pulmonaire semble même légèrement augmenter pour la RSR, comparée à un traitement standard en RL. Les valeurs de V10, V20 et V30 variaient légèrement (entre 0,2% à 4,0%) mais toujours dans le sens défavorable à la RSR.

L'impact limité de la RSR sur la toxicité pulmonaire peut s'expliquer en partie en considérant le protocole utilisé pour réaliser les planifications. En effet, la diminution attendue de la toxicité est essentiellement liée à l'augmentation du volume pulmonaire et à la diminution des marges de sécurité. Or, la différence du volume pulmonaire entre un scanner en fin d'inspiration issue d'une acquisition 4D et un scanner 3D en RL est limitée. Cette différence, reportée sur la Figure 76, page 203 s'étale de 70 à 1194 cm³ (moyenne : 332 cm³). Pour la patiente 4 pour laquelle cette valeur est la plus élevée, la toxicité pulmonaire était très faible en RL et aucun bénéfice n'a été observé. Les NTCP des poumons et du cœur étaient d'ailleurs inférieurs à 0.001%. La diminution des marges n'a pas non plus permis une diminution significative de la dose aux OAR, puisqu'elle n'était pas accompagnée d'une diminution de la dimension des faisceaux. En effet, le PTV n'était créé qu'à titre informatif, mais comme nous l'avons signalé, il était impossible d'en assurer une couverture dosimétrique satisfaisante et donc de s'en servir comme contrainte de la planification. La couverture du PTV était par ailleurs meilleure en RSR qu'en RL. Il n'est pas possible de conclure sur une différence éventuelle de traitement entre sein gauche et sein droit puisque seule la patiente 1 était traitée pour un sein droit.

Rares sont les équipes qui ont utilisé cette technique pour le sein et encore plus rares, celles qui ont publié des résultats dosimétriques pour cette localisation. Une équipe danoise estimait en 2002 sur un poster (Korreman et al., 2002) que le sein ne bougeait pas suffisamment (5-10 mm) pour que la technique permette une grande réduction de la marge interne. La même équipe mesurait trois ans plus tard la différence, pour 9 patientes, entre les planifications du traitement du sein gauche en RL et en RSR – ces dernières étaient réalisées sur des images acquises par un scanner synchronisé à l'inspiration (TDM prospectif). Les fractions volumiques de cœur et de poumon homolatéral recevant plus de la moitié de la dose prescrite étaient respectivement de 19,2% et 45,6% en RL et de 2,8% et 29,5% en RSR (Korreman et al., 2005). Cependant, la configuration des faisceaux de cette étude est différente de la notre puisque la CMI (Chaîne Mammaire Interne) était traitée par le faisceau tangentiel interne, augmentant le risque de complications pour les poumons et pour le cœur

(voir Figure 79, page 207). L'effet de la respiration se fait beaucoup plus sentir lorsque ces champs sont aussi antérieurs. Dans une troisième étude, cette équipe utilisa également le système RPM pour réaliser des scanners en « blocage » pour 7 patientes traitées pour un cancer du sein gauche et comparer les plans – incluant le traitement de la CMI et des ganglions sus-claviculaires – en RL, FE et BIP. Les valeurs de V24 pour les coeur étaient pour ces trois plans de 8%, 9% et 1%, confirmant ainsi la faible différence entre les plan en RL et en FE et l'apport plus marqué de l'inspiration profonde (Pedersen et al., 2004).

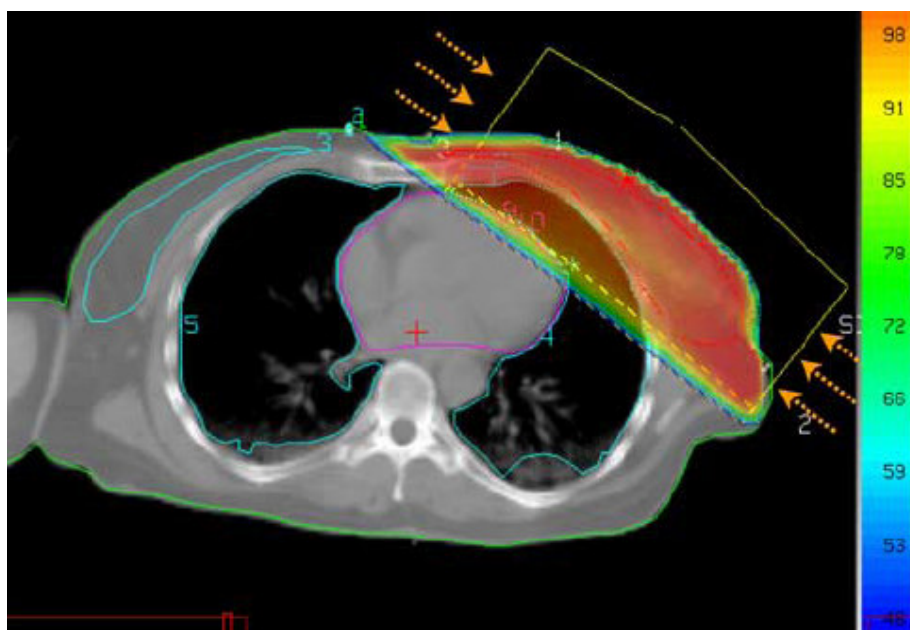


Figure 79 : Irradiation du sein gauche dans l'étude de Korreman (Korreman et al., 2005). La CMI est traitée dans le champ tangentiel interne. L'image présentée concerne un traitement synchronisé à la fin d'expiration.

IV.3.2.4.2. Traitement du CBNPC en RSR

Les différences dosimétriques entre les planifications réalisées en RL et celles réalisées en fin d'inspiration sur scanner 4D pour le traitement du CBNPC ont été présentées pour neuf patients.

Dose au cœur : Pour 5 patients (5/9), par rapport au plan en RL, le plan en RSR présentait une diminution du V40 (de -6,0% à -20,5%) qui était systématiquement accompagnée d'une diminution – souvent faible mais systématique – de la valeur NTCP (de 0,1% à 27,3%). Pour trois patients, NTCP était nul quelque soit la technique de traitement.

Enfin, pour un patient, cette valeur augmentait légèrement (+0,2%) sur le plan en RSR. Quand elle était observée, la diminution de la dose cardiaque semblait liée à la diminution de la marge CTV-PTV et donc du *volume irradié*.

Dose à la moelle et à l'œsophage :

La dose maximum reçue par la moelle était diminuée en RSR pratiquement pour tous les patients (7/9). Cette diminution pouvait atteindre 18 Gy pour le patient 6. Pour ce patient, le plan en RL ne remplissait pas les contraintes imposées par le radiothérapeute. La variation de la dose à l'œsophage en revanche ne semble pas trop influencée par la technique, puisque entre RL et RSR, elle augmentait pour quatre patients, diminuait pour trois autres et ne changeait pas pour les deux derniers. Quelque soit son sens, la variation ne dépassait pas 3%.

Couverture du PTV :

Imposée comme contrainte pour la planification, la couverture du PTV était assez satisfaisante pour l'ensemble des patients. Pour certains patients où le PTV était composé de plusieurs cibles, la valeur de la V95% était parfois un peu faible comme par exemple pour les plans du patient CBNPC 1.

Dose aux poumons :

Nous avons obtenu pour 9 patients une baisse systématique de NTCP pour le traitement en RSR par rapport au traitement RL : de -0,1% à -26,0% (moyenne : -5,9%). Cependant si cette diminution est indiscutable pour certains patients (en particulier les patients 1 et 5), il n'est pas possible de déterminer si le bénéfice obtenu est lié à la diminution de marges CTV-PTV ou à la différence de volume pulmonaire entre RL et FI. Ainsi, il n'est pas non plus possible de décider, à partir de cette étude, si la RSR doit se faire en FE plutôt qu'en FI. En effet, comme nous l'avons vu (section II.3.2.5.1), la reproductibilité du plateau d'expiration est meilleure que celle du « pic » de fin d'inspiration (voir aussi Mageras et al. (Mageras et al., 2001) ou encore la Figure 20, page 70). C'est dans l'espoir d'un gain lié à la différence de volume pulmonaire entre FI et FE que la décision de traiter en FI avait été prise.

Le bénéfice dosimétrique de la RSR pour le traitement du poumon a fait l'objet d'un nombre limité de publications et, parfois, il faut lire entre les lignes pour comprendre les sources du bénéfice observé par les équipes. En effet, contrairement à la technique en BVR, la

différence du volume pulmonaire entre un scanner en fin d'inspiration issue d'une acquisition 4D et un scanner 3D en RL est limitée. Cette différence, visible sur la Figure 78, page 205 s'étale de 96 à 704 cm³ (moyenne : 291 cm³) pour les patients « CBNPC » de l'étude.

Butler *et al.* ont évalué pour 10 patients les planifications réalisées sur des images en FE et en FI (avec les mêmes marges CTV-PTV). La dose reçue par les poumons était systématiquement plus faible pour ces deux planifications que pour une planification en RL à cause d'une diminution des marges (18 mm en RL et 8 mm en RSR). En revanche, aucune différence n'était observée entre les plans en FE et les plans en FI (Butler et al., 2004), contredisant l'hypothèse d'une baisse de la toxicité liée à la variation du volume au cours de la RL. Starkshall *et al.* ont également mesuré une baisse du V20 pour 20 patients en « gating » par rapport à un traitement en RL. Mais, là encore, le bénéfice semble lié à la diminution des marges, puisqu'il est corrélé à la mobilité du GTV en RL (Starkschall et al., 2004). Cette corrélation entre la diminution de la toxicité pulmonaire et la mobilité tumorale est également observée par une équipe hollandaise (Underberg et al., 2005a). Nous verrons à la section IV.3.3 comment nous avons quantifié l'apport relatif du changement de volume pulmonaire et de la réduction des marges.

IV.3.3. Etudes complémentaires

IV.3.3.1. Introduction

Afin de mieux comprendre les résultats dosimétriques pour les CBNPC des deux dernières sections concernant les patients traités en BVR (section IV.3.1) et en RSR (section IV.3.2), nous avons réalisé les études complémentaires suivantes.

Tout d'abord, nous voulions quantifier l'influence sur la toxicité pulmonaire de la marge CTV-PTV seule. Il s'agissait de s'affranchir de tous les autres paramètres et de minimiser l'influence de l'opérateur. Après avoir choisi un patient particulier, pour lequel la dosimétrie était simple, nous avons réalisé et analysé plusieurs planifications pour la même série d'images en faisant varier la marge CTV-PTV.

Ensuite, nous nous sommes plus particulièrement intéressé au BVR. Nous voulions mieux comprendre les causes de la diminution de la toxicité pulmonaire induite par le BVR. Nous avons donc étudié séparément l'apport de la réduction des marges – justifiée par la diminution du mouvement en blocage – et l'apport de l'augmentation du volume pulmonaire – liée au fait que le blocage se fait en inspiration profonde. Nous verrons également comment quantifier les conséquences d'un traitement planifié en BVR et délivré en RL – ce qui représente un évènement indésirable possible dans un service qui pratique la RAR.

IV.3.3.2. Patients et Méthodes

Toute cette étude est réalisée sur une console de délinéation Simago pour les contours de structures et sur une console Isis-3D pour le calcul de distribution de dose. Le calcul se fait avec la méthode de Clarkson avec découpage angulaire seul (option « simple découpage » du logiciel Isis3D) et avec prise en compte de l'hétérogénéité pulmonaire – considérée comme ayant une densité homogène de 0,3.

Influence de la marge CTV-PTV

Pour un patient en particulier (que nous noterons patient A) ayant été traité en RSR, nous avons utilisé une des planifications réalisée sur la série d'images TDM de fin d'inspiration (phase 0% du 4D-CT). Ce patient a été choisi car sa planification était assez simple (5 faisceaux) : il n'avait été traité que pour une tumeur primaire, sans irradiation médiastinale. L'orientation des faisceaux était fixée : un antérieur, un postérieur et trois obliques (postérieur droit, antérieur droit et antérieur gauche) et la prescription totale à l'isocentre était de 64 Gy. A partir du GTV, différents PTV ont été créés par expansion automatique avec les marges suivantes : 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 et 50 millimètres. Les sections des faisceaux ont ensuite été formées par ajustement automatique du MLC, en se conformant aux contours du PTV et en y ajoutant 10 mm pour prendre en compte l'élargissement de la pénombre dans le poumon. Ainsi, nous nous sommes affranchis de toute variabilité intra- ou inter-observateur et en particulier de celle liée au dessin manuel des champs médiastinaux. Les 12 études ainsi réalisées ont ensuite été analysées. Les HDV des poumons complets, « des poumons sans PTV » et du PTV ont été relevés. Les probabilités de complications du poumon (NTCP) ont été calculées par la méthode LKB (voir annexe 4). Enfin, la possibilité de l'escalade de dose à 85 Gy et 100 Gy a été évaluée de la manière suivante. Les valeurs de dose des HDV des

poumons sont multipliées par un facteur adéquat pour simuler une prescription de 85 Gy, puis 100 Gy – chaque valeur de la colonne « dose » de l’HDV est simplement multiplié par 85/64 et 100/64 respectivement. Les NTCP sont à nouveau calculés pour ces nouvelles prescriptions.

Séparation de la réduction des marges et de l’augmentation du volume pulmonaire

En utilisant les planifications d’un autre patient (patient B) ayant été traité en BVR nous avons étudié séparément les deux sources de la diminution de la toxicité pulmonaire. Le patient a été sélectionné car sa planification était simple et que le volume de son CTV était approximativement le même sur les séries d’images en RL et en BVR (différence < 2%). Les structures sur les deux séries d’images ont été délinéées par le même radiothérapeute (GTV et OAR). Le CTV a été créé automatiquement (marge de 5 mm). Une planification à 6 faisceaux (prescription à l’isocentre de 66 Gy) sans irradiation médiastinale (voir paragraphe précédent) a été réalisée pour les deux séries d’images. Les angulations des faisceaux étaient identiques pour toutes les études. Les sections des faisceaux ont été formées par ajustement automatique du MLC en se conformant aux contours du PTV et en y ajoutant un marge de 10 mm. Pour chacune des deux séries d’images (RL et BVR), trois études ont été réalisées avec les marges M1, M2 et M3 définies ainsi :

- **M1** : $PTV = CTV + 5$ → correspond aux marges d’un PTV du lobe supérieur traité en RL.
- **M2** : $PTV = CTV + 10$ → correspond aux marges d’un PTV du lobe inférieur traité en RL.
- **M3** : $PTV = CTV + 2$ → correspond aux marges d’un PTV traité en BVR (IM = 0).

Ainsi, nous noterons par exemple BVR-M1, l’étude qui correspond à un traitement planifié sur des images du patient en BVR, en ajoutant au CTV les marges habituellement utilisée pour les tumeurs du lobe supérieur traitées en RL.

Pour chaque étude, les HDV du PTV des « poumons sans PTV » et des poumons complets ont été relevés et les probabilités de complications (NTCP) calculées selon la méthode LKB (Annexe 4). Sur les HDV, les valeurs de V20 et V30 sont également relevées (fractions volumiques recevant une dose supérieure à 20 Gy et 30 Gy respectivement).

La même méthodologie (composée de 6 plans) a été réalisée pour un patient (patient C) traité en RSR, excepté que la série d'images TDM en BVR est remplacée par une série en phase 0% extraite d'une acquisition 4D. Les six plans sont notés P0-M1, P0-M2, P0-M3, RL-M1, RL-M2 et RL-M3.

Enfin, pour le patient B seulement, sur les contours de l'étude RL-M3, les faisceaux de l'étude BVR-M3 sont importés « tels quels » sans adapter ni la forme, ni la position de l'isocentre. Nous voulions évaluer l'influence d'un traitement planifié en BVR, mais délivré en RL. Les HDV du CTV, du PTV et des poumons (complets et sans PTV) ont été calculés. Cette étude est notée RL-Fx-BVR.

IV.3.3.3. Résultats

Influence de la marge CTV-PTV

Sur la Figure 80, page 213, sont reportés les HDV des poumons complets et « sans PTV » ainsi que ceux du PTV pour les 12 études différentes du patient A (marges GTV-PTV variant de 0 à 50 mm). Les plus grandes valeurs de marges de cette série (>20 mm) ne sont pas réalistes, mais ont permis d'observer l'allure générale de la courbe. A partir des HDV des poumons sans PTV, les probabilités de complications (NTCP) ont été calculées et reportées sur la Figure 81, page 215. Sur cette figure, les NTCP pour les mêmes marges mais pour des prescriptions de 85 Gy et 100 Gy ont également été reportés. A titre comparatif, les marges GTV-PTV minimum (7 mm) et maximum (18 mm) utilisées pour le projet STIC ont été représentées (voir le protocole en Annexe 2). La marge *minimum* correspondrait à un patient CBNPC atteint d'un CBNPC autre que « adénocarcinome » ou « épidermoïde » traité en RAR avec une marge interne supposée nulle (5 + 0 + 2 mm). La marge *maximum* correspondrait à un patient atteint d'un adénocarcinome dans le lobe inférieur traité sans RAR (8 + 8 + 2 mm).

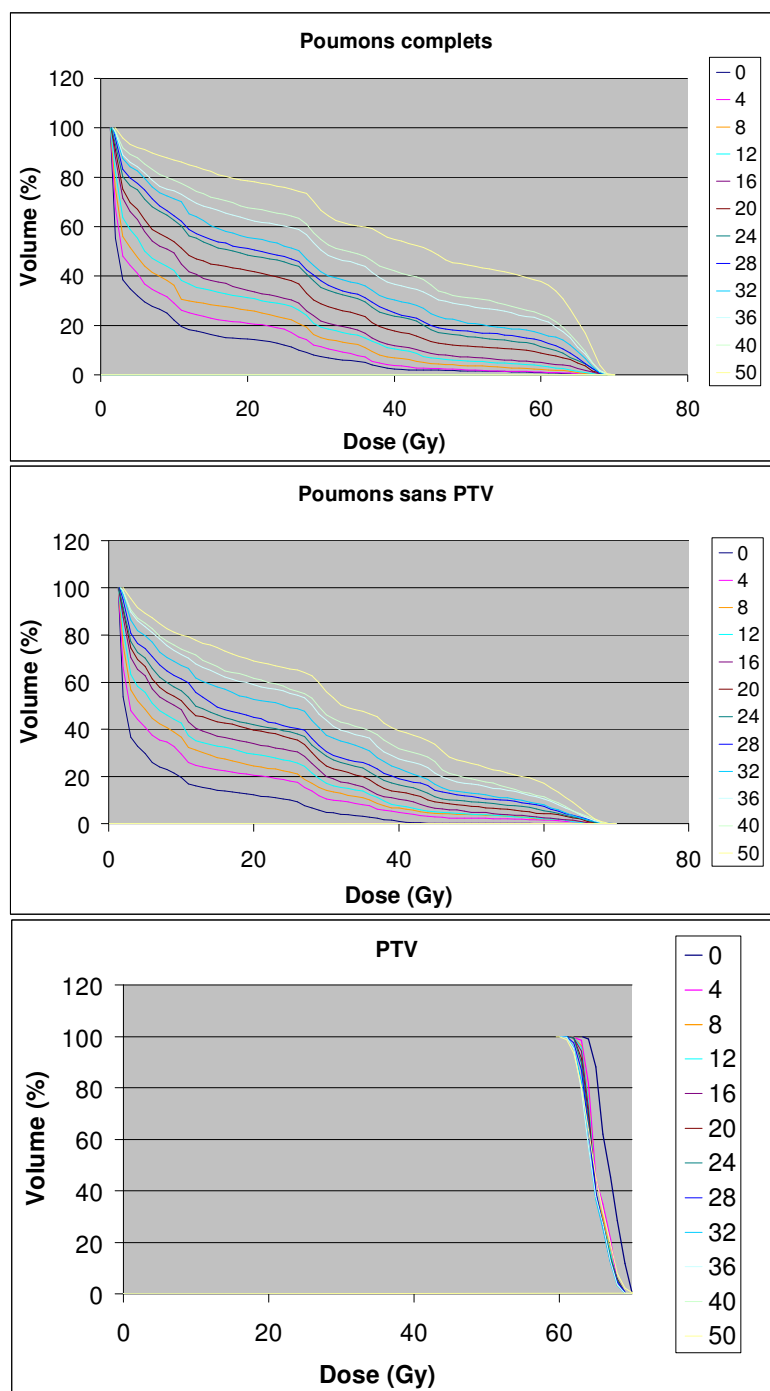


Figure 80 : HDV des poumons du patient A considérés avec (haut) et sans (milieu) le PTV pour différentes marges GTV-PTV de 0 à 50 mm pour un patient CBNPC. En bas, les HDV du PTV pour les mêmes marges. La prescription à l'isocentre est 64 Gy.

Séparation de la réduction des marges et de l'augmentation du volume pulmonaire

Sur la Figure 82, page 216 (respectivement Figure 84, page 218) sont représentés les HDV des poumons complets et sans PTV du patient B (respectivement patient C), pour un traitement planifié sur les contours en BVR (respectivement en phase 0%) et en RL et pour les marges M1, M2 et M3. Cette figure permet d'observer l'influence dosimétrique de la seule réduction des marges. Les mêmes données sont représentées sur la Figure 83, page 217 (respectivement Figure 85, page 220) de façon à illustrer le bénéfice de l'augmentation du volume pulmonaire entre RL et BVR (respectivement phase 0%). A partir de ces HDV, les valeurs de V20 et V30 ont été relevées et les probabilités de complications pulmonaires (NTCP) ont été calculées. Elles sont reportées dans les 6 premières lignes du Tableau 26, page 214 pour le patient B et dans le Tableau 27, page 214 pour le patient C.

Patient B	POUMONS SANS PTV			POUMONS COMPLETS		
	V20 (%)	V30 (%)	NTCP (%)	V20 (%)	V30 (%)	NTCP (%)
BVR-M1	28	14,4	1,2	31,2	18,3	4,1
BVR-M2	34,1	18,6	5,6	37,1	21,8	13,6
BVR-M3	27,8	14,9	1	26,7	14,7	1,4
RL-M1	38,5	23,1	15,2	41,7	25,3	26,4
RL-M2	45,5	26,3	31,2	50,2	31,2	56,4
RL-M3	36,2	19,7	6,7	39,4	22,5	14,5
RL-Fx-BVR	31,9	14,1	2,1	32,9	15,9	3,2

Tableau 26 : V20, V30 et NTCP pour les HDV des poumons (avec et sans PTV) pour le patient B. Les résultats de sept études sont reportés (voir texte).

Patient C	POUMONS SANS PTV			POUMONS COMPLETS		
	V20 (%)	V30 (%)	NTCP (%)	V20 (%)	V30 (%)	NTCP (%)
P0-M1	26,6	21,7	1,1	28,9	22,9	2,4
P0-M2	28,9	23,9	2,9	33,8	28,3	13,1
P0-M3	25,2	19,3	0,6	26,4	20,5	1,2
RL-M1	34	26,9	6,8	34,9	28,8	11,3
RL-M2	38,6	32,2	18,7	37,9	32,7	25,8
RL-M3	29,2	23,7	2,3	32,1	26,9	5,2

Tableau 27 : V20, V30 et NTCP pour les HDV des poumons (avec et sans PTV) pour le patient C. Les résultats de six études sont reportés (voir texte).

Pour les poumons sans PTV du patient B, la valeur de V20 par exemple passe de 45,5% pour RL-M2 (traitement planifié sur les images RL avec des marges RL adaptées à une tumeur du lobe inférieur) à 27,8% pour BVR-M3 (traitement planifié sur images BVR avec

marges BVR). Cette baisse de 17,7% de V20 est induite majoritairement par l'augmentation du volume pulmonaire (différence de 11,4% entre RL-M2 et BVR-M2) et dans une moindre mesure par la diminution de la marge interne (différence de 6,3% entre BVR-M2 et BVR-M3). Cette prépondérance de l'effet de l'augmentation du volume pulmonaire est encore plus marquée si on observe les NTCP : ces différences sont alors respectivement de 25,6% et 4,6% pour une réduction totale de 30,2%. Pour les poumons complets, cette prépondérance est toujours valable mais légèrement moins importante.

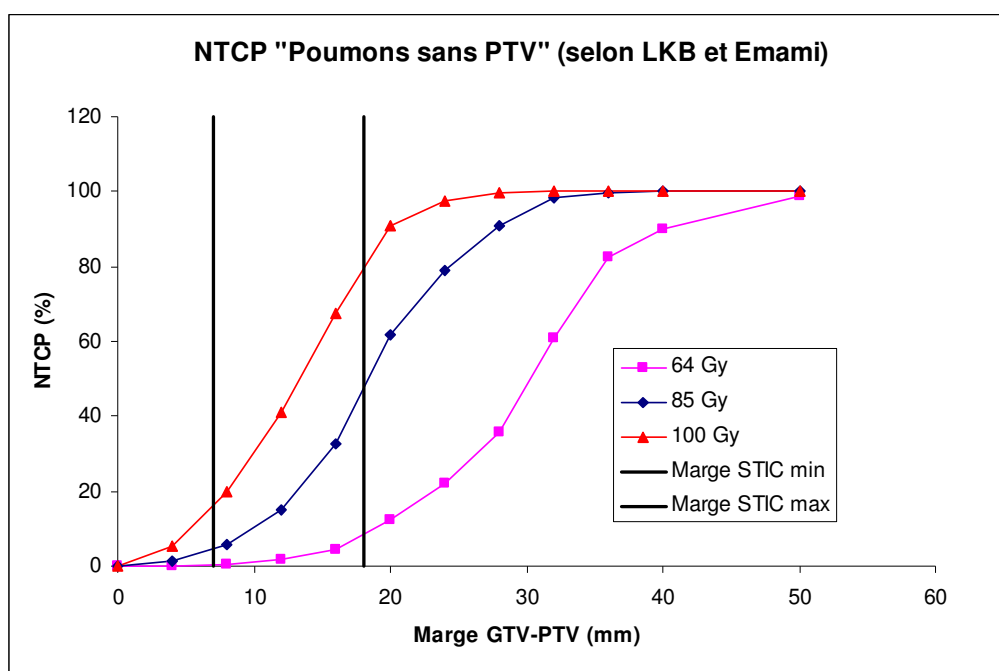
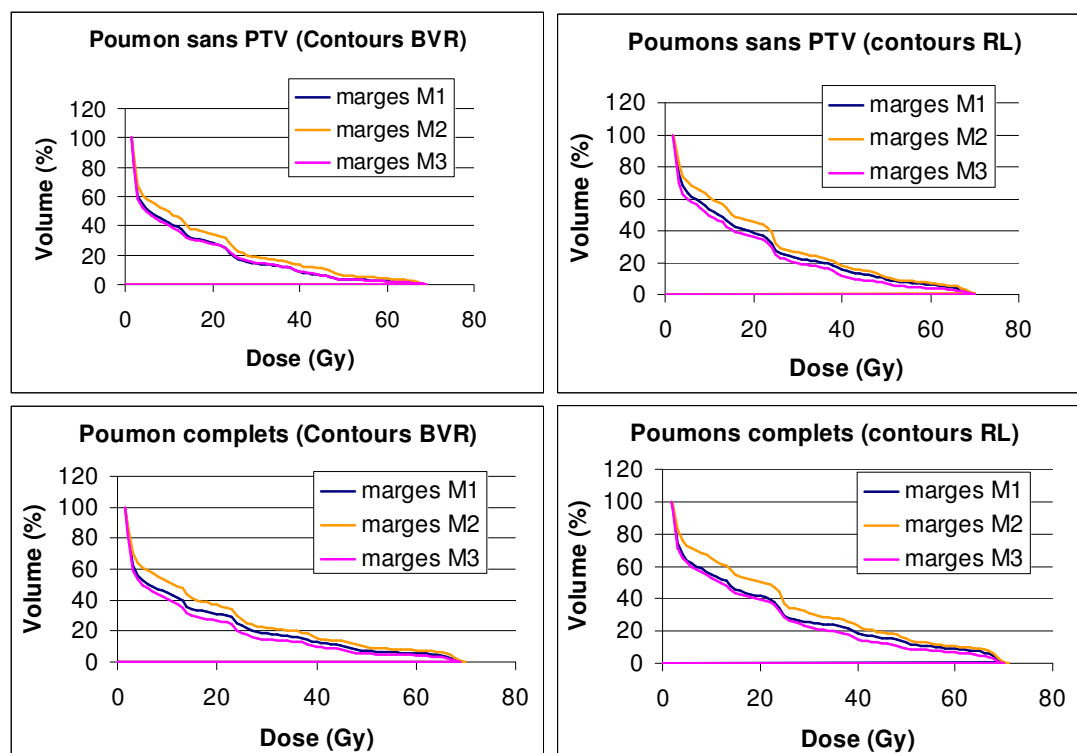


Figure 81 : Probabilités de complication (NTCP) des poumons sans PTV pour différentes marges GTV-PTV et pour trois prescriptions (64, 85 et 100 Gy) pour le patient A. Les marges GTV-PTV minimum et maximum utilisées dans l'étude STIC sont également reportées (traits verticaux).

Pour le patient C, le passage de RL-M2 à P0-M3 induit une diminution de 13,4% du V20 des « poumons sans PTV » qui se décompose en une diminution de 9,7% liée à différence de volume pulmonaire entre les acquisitions FI et RL (écart entre RL-M2 et P0-M2) et une diminution de 3,7% lié à la réduction des marges (écart entre P0-M2 et P0-M3).

Les HDV du CTV et des « poumons sans PTV » pour l'étude RL-Fx-BVR du patient B, sont représentés sur la Figure 86, page 221. Ils y sont comparés à ceux de l'étude BVR3-M3. Les valeurs de V20, V30 et NTCP sont reportés dans la dernière ligne du Tableau 26, page 214. Lorsque la planification est réalisée pour un patient en BVR et que le traitement est réalisé en RL, la couverture dosimétrique du CTV n'est plus assurée. La fraction volumique

du CTV recevant 95% de la dose – soit 62,7 Gy – passe de 100% pour BVR-M3 à 76% pour RL-Fx-BVR. De plus, la dose reçue par les poumons complets augmente (V20 passe de 26,7% à 32,9%).



IV.3.3.4. Discussion

Dans cette section, nous avons souhaité clarifier les bénéfices de la RAR. En effet, les résultats des sections IV.3.1 et IV.3.2 étaient parfois un peu ambigus et, comme nous l'avons souligné, ils reflétaient l'influence croisée de nombreux paramètres. Il n'était pas aisé d'en tirer une conclusion univoque. C'est la raison pour laquelle nous avons dans un premier temps évalué l'impact de la marge CTV-PTV sur les NTCP pour un patient choisi (patient A). Puis, pour le traitement en BVR, nous avons séparé les influences de l'augmentation du volume pulmonaire et de la réduction des marges. En d'autres termes, nous avons évalué séparément les bénéfices géométriques et dosimétriques du BVR. Cette étude répond partiellement à

l'hypothèse proposée par Ling *et al.* (Ling et al., 2004), qui prévoit la possibilité d'une escalade de dose pour le traitement des CBNPC grâce aux nouvelles techniques.

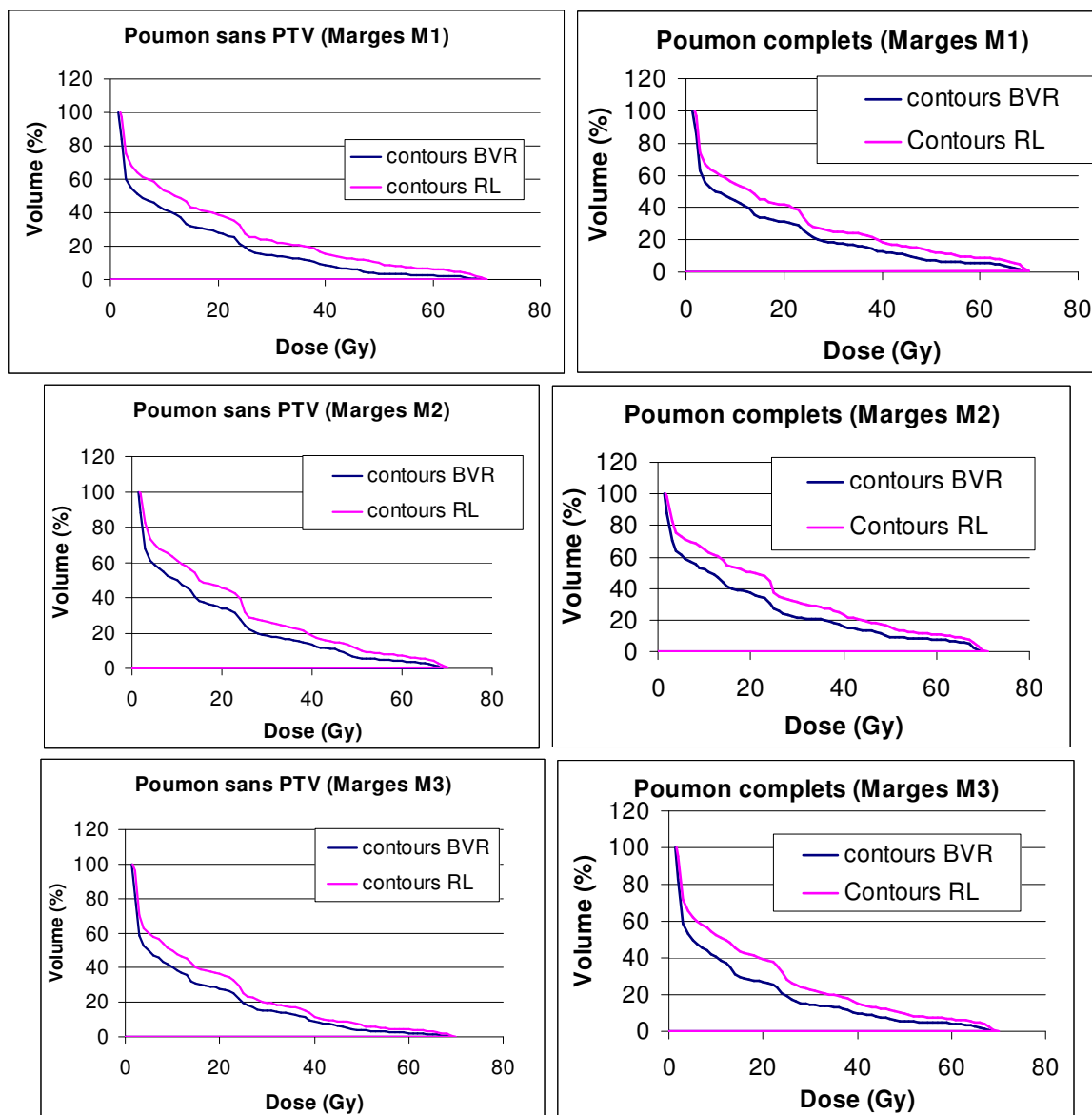


Figure 83 : Illustration de l'influence de l'augmentation du volume pulmonaire seul sur les HDV des poumons (avec PTV à droite et sans PTV à gauche) pour le patient B. Pour chacune des trois marges utilisées les HDV sont tracés pour les poumons à l'état de RL et de BVR.

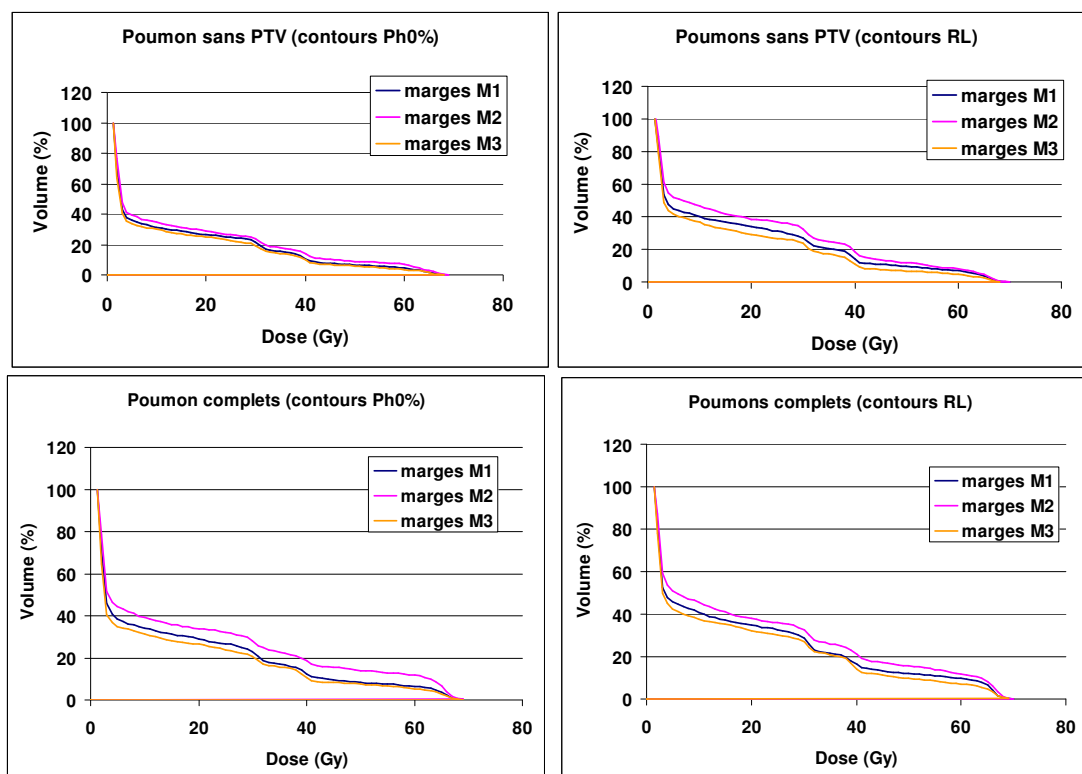


Figure 84 : Illustration de l'influence de la seule réduction des marges sur les HDV des poumons (avec et sans PTV) pour le patient C. L'étude est réalisée sur les contours du patient en RL et en phase 0%. Les résultats pour trois marges sont représentés (voir texte).

La probabilité de complication est le principal obstacle à l'escalade de dose et donc au contrôle local des CBNPC. L'étude sur le patient A nous montre comment cette probabilité est corrélée à la valeur de la marge totale entre CTV et PTV (Figure 80, page 213 et Figure 81, page 215). Sur la Figure 81, il apparaît que la dose prescrite pour un CBNPC à l'Institut Curie (64 Gy pour ce patient) associée aux marges du protocole STIC conduit à des valeurs de NTCP raisonnables (8,4% pour la marge la plus défavorable). Cependant, il apparaît également que plus la prescription de dose augmente et plus la valeur des NTCP est sensible à la marge : lorsque la dose augmente, les pentes des courbes de la Figure 81 sont de plus en plus raides (évidemment les courbes sont également décalées vers la gauche). Ainsi, il paraît raisonnable d'envisager un passage à 85 Gy quand la technique sera bien maîtrisée. En effet, la valeur de NTCP pour une marge CTV-PTV de 7 mm et une prescription de 85 Gy est comparable à celle obtenue pour une prescription de 64 Gy et une marge de 18 mm. En revanche, la prescription de 100 Gy même pour une tumeur de cette taille ($GTV = 28 \text{ cm}^3$) semble encore délicate. Pour une marge CTV-PTV de seulement 7 mm, NTCP vaut environ 16,2%. Il faut cependant noter que le médiastin n'était pas irradié dans cette étude. L'apport

de la RCMI pourra peut-être diminuer ces valeurs. Enfin, considérer l'homogénéité de la dose à la cible comme une contrainte indiscutable est une pratique qui a été remise en question. Engelsman *et al.* ont par exemple démontré sur un fantôme qu'une escalade de dose « iso-NTCP » est possible en réduisant la taille des champs et en acceptant une plus grande hétérogénéité à la cible. En remplacement de l'homogénéité « ICRU », cette équipe utilisait pour valider ses plans la dose minimum ainsi que la dose uniforme équivalente (EUD) (Engelsman et al., 2001b).

L'étude sur le patient B a permis de montrer que la diminution de la toxicité pulmonaire induite par le BVR était majoritairement liée à l'augmentation du volume pulmonaire. L'influence de la réduction des marges de sécurité n'est, bien entendu, pas négligeable. Mais, pour ce patient, le rapport des deux influences (diminution liée au volume / diminution liée à la marge) était de 1,8 pour le V20 et 5,6 pour NTCP (poumons sans PTV). Il faut par ailleurs souligner la faible différence des HDV pour les marges M1 et M3 (respectivement 5 et 2 mm). Cela signifie que l'apport de la diminution des marges n'est vraiment opérant que pour les tumeurs des lobes inférieurs. Pour les lobes supérieurs, le bénéfice de la RAR est très majoritairement lié à l'augmentation du volume pulmonaire. Barnes *et al.* ont obtenu des résultats comparables pour une radiothérapie en BVR sans spiromètre (instructions vocales seules) (Barnes et al., 2001). Pour un patient dont l'inspiration était particulièrement profonde ils ont observé pour des plans respectivement en BVR, en BVR avec des marges de RL et en RL, des valeurs de V20 égales à 5,2%, 7,5% et 13,9%. Pour l'ensemble des huit patients, les moyennes de ces valeurs étaient de 8,8%, 11,0% et 12,8%. Hanley et al. utilisent une méthodologie similaire pour une étude sur un spiromètre commercial (Puritan Bennett model PB900A, Boston, MA) (Hanley et al., 1999). Les valeurs de V25 pour un patient étaient égales à 33%, 25% et 22% pour des plans réalisés respectivement en RL, en RL avec marges BVR et en BVR. Les marges en RL et BVR étaient de 1 cm et 0,3 cm respectivement.

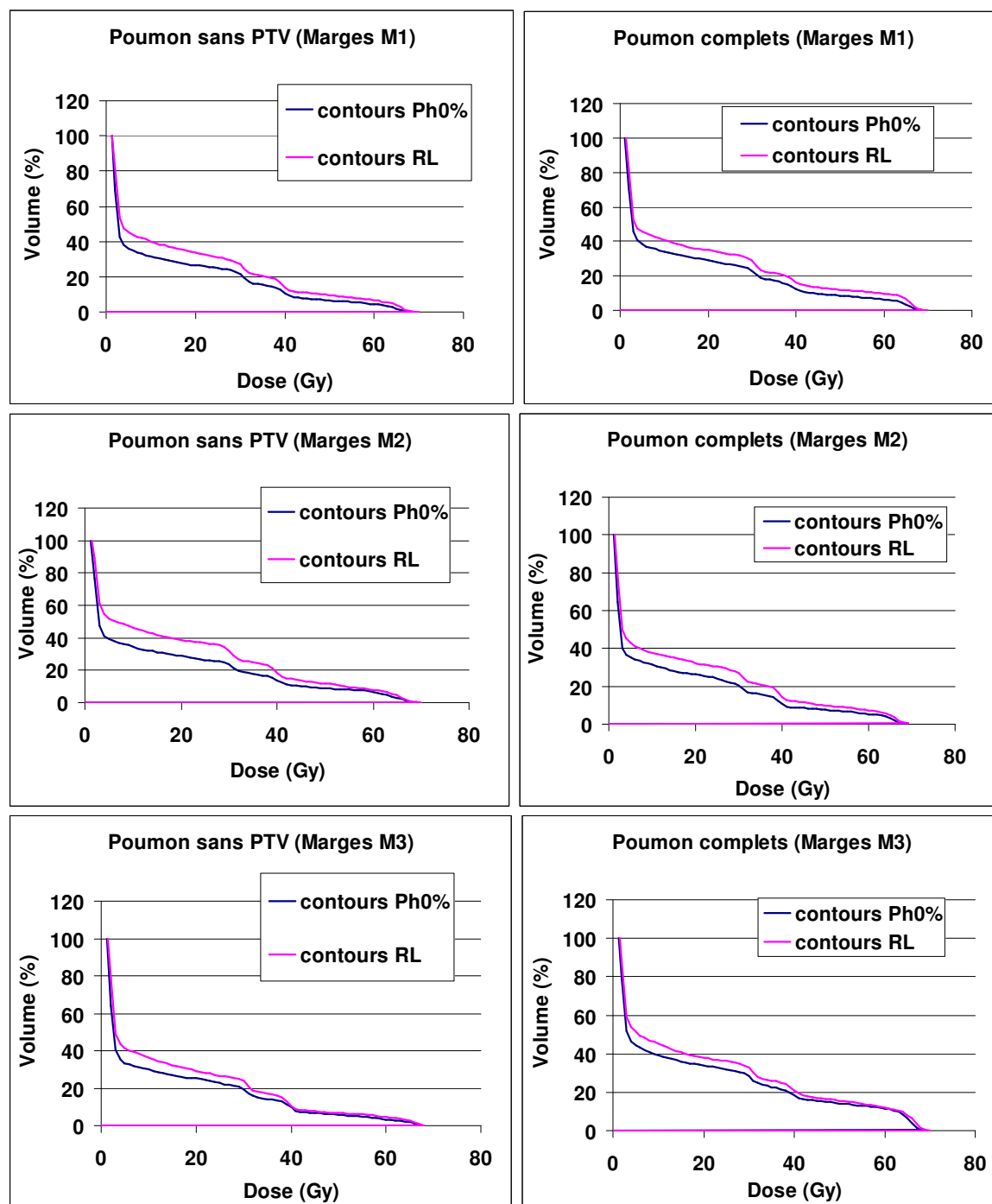


Figure 85 : Illustration de l'influence de l'augmentation du volume pulmonaire seul sur les HDV des poumons (avec PTV à droite et sans PTV à gauche) pour le patient C. Pour chacune des trois marges utilisées les HDV sont tracés pour les poumons à l'état de RL et en phase 0%.

Par ailleurs, cette séparation des sources du bénéfice n'avait pas encore réalisée pour la RSR. Les commentaires suivants peuvent être avancés à propos des résultats pour le patient C (voir le Tableau 27, page 214, la Figure 84, page 218 et la Figure 85, page 220). La diminution de la toxicité pulmonaire est moins importante en RSR qu'en BVR puisque la différence de

V20 entre les plans RL-M2 et P0-M3 est de 13,4% (contre 17,7% pour la même différence en BVR pour le patient B). La diminution de NTCP lié au seul changement de volume est ici de 15,8% (différence entre RL-M2 et P0-M2). Elle était de 25,6% en BVR. L'apport relatif des deux effets pour les patients B (BVR) et C (RSR) est représenté sur la Figure 87, page 222 pour les deux patients. Le bénéfice total, mais également la part induite par le changement de volume y apparaît plus important en BVR qu'en RSR. Il faut souligner les limites de cette comparaison qui n'a pas pu être réalisé sur un unique patient – il aurait fallu réaliser une acquisition 4D et une en BVR pour le même patient. Cependant les dossiers des deux patients étaient comparables, puisque la dimension du CTV était approximativement la même. Par ailleurs, le gain lié à la réduction des marges seules est du même ordre de grandeur pour les deux patients. La géométrie des deux systèmes (faisceaux, cibles, poumons) peut donc être considérée comme semblable.

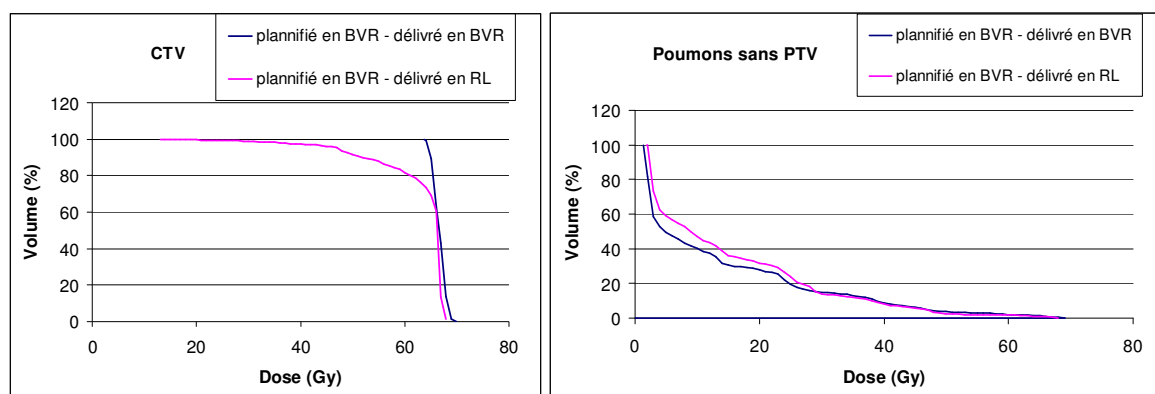


Figure 86 : Influence sur les HDV d'un traitement planifié en BVR et réalisé en BVR (procédure souhaitée) ou en RL (événement indésirable). Les HDV du CTV et des poumons sans PTV sont représentés.

Enfin, nous avons évalué pour le patient B les conséquences dosimétriques d'un traitement planifié en BVR et délivré en RL (Figure 86, page 221). Comme prévu, cet événement induirait un sous dosage du CTV et un surdosage des poumons. Il faut noter que cet événement indésirable est en pratique peu probable puisqu'il faudrait que l'erreur soit répétée pour l'ensemble des faisceaux de toutes les séances de traitement. Cependant, si dans un service, le BVR est utilisé sans synchronisation au linac, il peut arriver que la totalité ou une partie d'une séance soit délivrée en RL. Il est très délicat d'évaluer les conséquences de cette erreur pour une partie seulement du traitement. En effet, cela revient à mélanger des informations dosimétriques calculées pour le thorax en BVR et en RL. C'est-à-dire qu'il

faudrait – comme pour la « dosimétrie 4D » – un modèle de déformation des contours des structures entre BVR et RL pour obtenir, pour chaque voxel, la dose reçue en RL et en BVR. Notre étude permet en revanche de se faire une idée de l'importance des conséquences dosimétriques dans le cas de figure le plus défavorable.

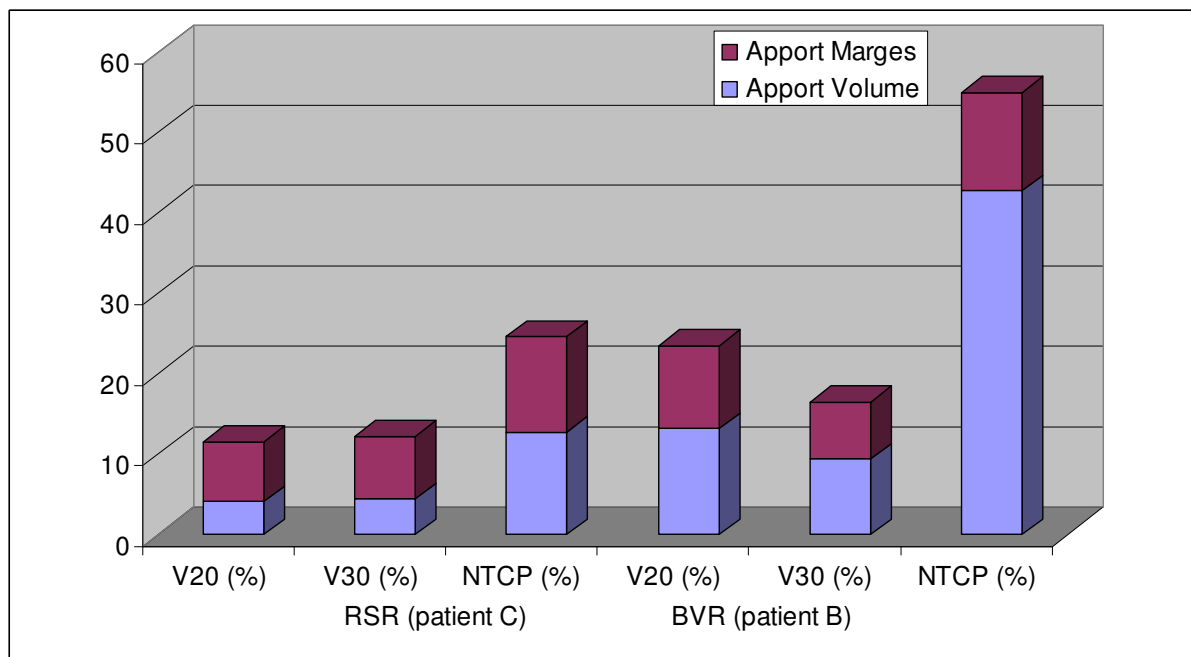


Figure 87 : Apports relatifs de la diminution des marges (différence de l'indicateur entre les plans RAR-M2 et RAR-M3) et de l'augmentation du volume pulmonaire (différence de l'indicateur entre les plans RAR-M2 et RL-M2) pour les patients B et C. Les indicateurs sont les valeurs V20, V30 et NTCP des poumons complets.

Chapitre V Synthèse, discussion et perspectives

V.1. Synthèse et discussion

V.1.1. Bilan de la thèse

A partir de la fin de l'année 2003 les deux techniques de RAR (BVR et RSR) ont été mises en œuvre à l'Institut Curie dans les services de radiothérapie et d'imagerie. Deux ans plus tard, nous avons traité 23 patients avec le BVR et 24 patients en RSR. La plupart de ces patients ont été inclus dans le bras « RAR » de l'étude du STIC RAR et devrait permettre d'évaluer les bénéfices cliniques de ces techniques. Un groupe « Assurance Qualité » composé de physiciens et de médecins a en outre été mis en place dans le cadre du STIC RAR. Ses travaux permettront entre autre de mettre en perspective les résultats de cette étude.

Nous avons dans un premier temps étudié le scanner 4D (4D-CT) sous plusieurs aspects. Nous avons évalué la précision géométrique du 4D-CT et sa capacité à représenter un objet mobile (section III.3.1). Un fantôme simulant une tumeur pulmonaire (balle de résine dans un cube de liège) a été développé et fixé sur une plateforme mobile programmable. En implémentant plusieurs mouvements, nous avons mesuré la capacité du 4D-CT – et également du 3D-CT classique – à localiser de façon « absolue » une tumeur animée d'un mouvement antéro-postérieur. Pour les séries d'images en fin d'inspiration (FI) et en fin d'expiration (FE), cette précision – définie comme la différence entre la position apparente et la position attendue – était de 2,6 mm et 0,4 mm respectivement pour un mouvement respiratoire ample (amplitude 30 mm, période 5 secondes). Nous avons ensuite utilisé la même plateforme, mais avec un fantôme parallélépipédique, afin d'évaluer la restitution par le 4D-CT de la forme de l'objet mobile en mesurant l'artefact induit par le mouvement. Cet artefact était réduit jusqu'à 98% par rapport à des images obtenus avec un scanner 3D du même objet (section III.3.2). Forts de ces résultats obtenus sur des fantômes, nous avons alors évalué pour 11 patients la

reproductibilité de cette technique d'imagerie, en comparant pour chacun d'entre eux deux examens 4D-CT. La différence de position (direction SI) du diaphragme – un des organes le plus mobile – entre les deux examens (pour les 10 séries d'images du 4D-CT) était en moyenne de 2,6 mm alors que, au cours du cycle respiratoire complet, le diaphragme pouvait se déplacer de 25 mm. En outre, nous avons vérifié par des mesures réalisées avec une « chambre crayon », que la dose délivrée par un examen 4D-CT était strictement corrélée à la valeur de la durée ciné (T_d). Cette dose est équivalente à la dose délivrée par 4 à 6 scanners 3D réalisés avec les mêmes paramètres d'acquisition.

Nous voulions ensuite confronter les deux technologies – scanner 4D et spiromètre – entre elles dans une comparaison croisée (Simon et al., 2005). Nous avons ainsi « développé » un fantôme « respirant » en utilisant un ballon médical alternativement gonflé et dégonflé par un *respirateur* à oxygène. La variation du volume du ballon était mesurée simultanément par le spiromètre et par délinéation automatique des 10 séries d'images du scanner 4D. Nous avons obtenu un accord satisfaisant entre les deux mesures (la moyenne des différences pour les 10 phases était égale à 8,1 mL). Cette comparaison a été également réalisée pour un patient et des résultats similaires ont été obtenus (moyenne des différences = 10,5 mL). En considérant la mesure du spiromètre comme une référence, cette étude a montré les capacités du 4D-CT à représenter de façon fidèle un objet qui se déforme de façon périodique comme c'est le cas pour les poumons.

Ce volume pulmonaire a ensuite servi d'indicateur de reproductibilité des deux techniques (section IV.2). Nous avons vu que de ce point de vue, les deux techniques présentaient une reproductibilité de positionnement satisfaisante et du même ordre de grandeur. En effet, la moyenne des différences du volume pulmonaire était de 3,3% (24 patients) entre deux examens scanner en BVR et de 3,4% (23 patients) entre deux scanners 4D-CT (phase 0%). Nous avons également mesuré, sur les images des séries 4D, la variation du volume pulmonaire au cours de la respiration libre non contrôlée. Par rapport à sa valeur en FE, le volume pulmonaire variait de 19% (min - max = 8% - 76%). Par ailleurs, lorsque les patients passaient de la respiration libre (scanner 3D sans instruction) au BVR, le volume pulmonaire augmente en moyenne de 44% (min - max = 23% - 69%). Ces deux résultats permettent d'évaluer la précision des principaux indicateurs de toxicité (V_{20} , NTCP, dose

moyenne). En effet, ces indicateurs dépendent de la valeur du volume de la structure (organe, tumeur) et sont donc affectés par la précision de sa mesure.

Enfin, nous avons tenté d'évaluer l'apport dosimétrique des deux techniques en travaillant sur les données de certains patients du bras RAR de l'étude STIC, puis en approfondissant certaines études pour mieux comprendre les mécanismes qui induisaient ces bénéfices. En ce qui concerne le traitement du sein, les bénéfices dosimétriques observés, quelle que soit la technique, étaient limités. Ceci s'explique en partie, par le fait que le traitement du sein seul par deux champs tangentiels est de toute façon peu toxique, en regard des indicateurs utilisés. Cependant, pour quelques patientes, en particulier en BVR, la dose au poumon homolatéral (V20) diminuait sensiblement. D'autres équipes qui incluent la CMI dans les faisceaux tangentiels ont observé des bénéfices plus importants (Sixel et al., 2001, Remouchamps et al., 2003c). En revanche, pour les traitements des CBNPC, les bénéfices sont beaucoup plus évidents. Ainsi, en BVR une diminution du V30 aux poumons de tous les patients (7/7) a été observée par rapport à un traitement en RL (de -7 à -36%). Une diminution du V40 au coeur a également été observée pour cinq des patients (moyenne -7,5%). En RSR, le bénéfice était moins important mais néanmoins visible. La baisse moyenne de NTCP entre RL et RAR était de -13,7% (min - max = -65,0% - +0,8%) pour le BVR et de -5,9% (-26,0 - -0,1%) pour la RSR. Les études complémentaires de la section IV.3.3 nous ont permis de comprendre que le principal apport du BVR provient de l'augmentation du volume pulmonaire.

V.1.2. Blocage ou synchronisation ?

Au cours de ces années, dans les différents congrès où nous sommes allés, la question de savoir quelle est la « meilleure » des deux techniques nous a souvent été posée. Il convient tout d'abord de rappeler que ces deux techniques ne sont pas forcément concurrentes et que, par exemple, pour certains patients le BVR n'est pas réalisable, notamment parce qu'il nécessite une forte participation du patient.

Matériel nécessaire et contrôle qualité

Pour la BVR, le matériel nécessaire se limite à un ou deux spiromètres, qui peuvent être utilisés aussi bien en imagerie (scanner, simulateur) qu'en traitement. Pour la RSR, en plus du

système RPM dans la salle de traitement, il est souhaitable d'acquérir un 4D-CT pour l'acquisition des images. Il est possible de réaliser l'acquisition sans 4D-CT, en utilisant le système RPM « en blocage », mais aucune équipe n'a validé une telle pratique.

Comparée à d'autres techniques comme la RCMI, le contrôle qualité est assez facile. La calibration quotidienne du spiromètre avec la seringue ne nécessite que deux minutes alors que la RSR ne nécessite aucun contrôle de routine du matériel. Dans une étude non présentée ici, nous avons observé que la position relative de la caméra par rapport au marqueur n'avait qu'une influence négligeable sur la mesure du mouvement – en restant bien entendu dans les limites de distances et d'angles recommandées par le constructeur. Cependant, la synchronisation du faisceau avec le linac doit être vérifiée pour les deux techniques : validité de la connexion spiromètre-accélérateur pour la BVR et qualité du faisceau fractionné pour la RSR avec les tests que nous avons présentés. Au regard de la littérature et de notre étude, la dose à l'axe ne doit pas être altérée de plus de 0,5% même en présence de fractionnement important.

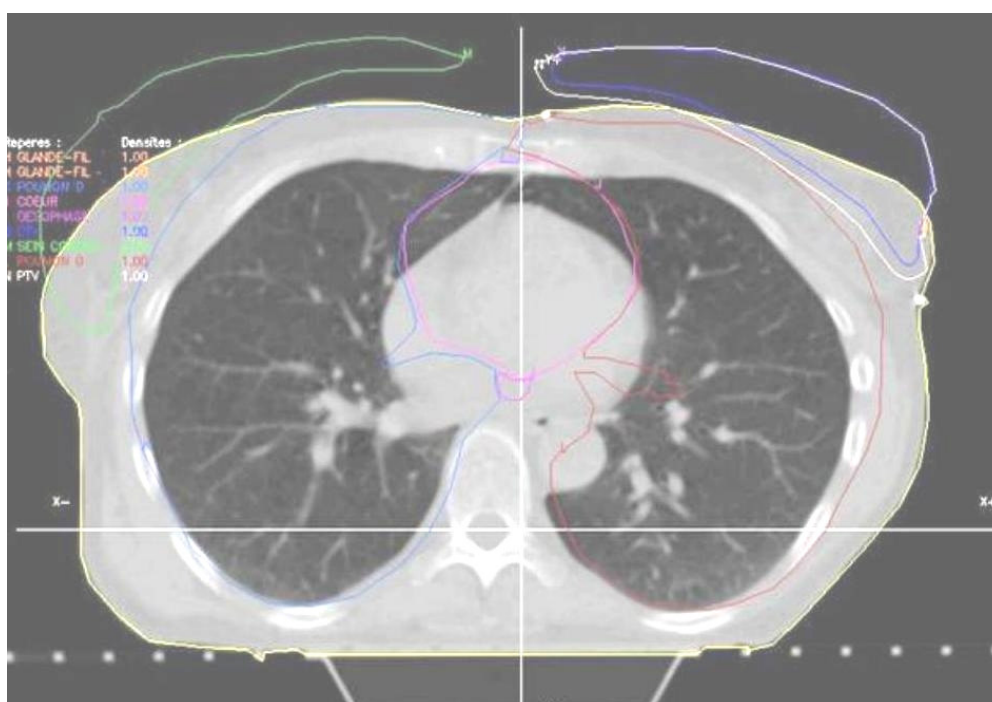


Figure 88 : Planification d'une patiente « sein » sur les images en RL et superposition des contours de la même patiente en BVR. Cette figure illustre la grande différence de disposition des contours entre les deux états du thorax.

Reproductibilité du positionnement des structures

Nous avons choisi dans cette thèse le volume pulmonaire comme indicateur de reproductibilité, en particulier parce qu'il reflète les mouvements liés uniquement à la respiration et n'est pas entaché par les mouvements du patients – contrairement à une mesure de distance. En observant le volume pulmonaire apparent sur deux séries d'images TDM réalisées en BVR ou sur deux séries d'images en phase 0% extraites de séries 4D, nous avons évalué la reproductibilité des deux méthodes. Comme nous l'avons souligné, de ce point de vue, aucune différence significative n'est apparue. En BVR pour 24 patients, la différence de volume entre deux TDM était de 3 à 935 mL (moyenne 166 mL), c'est-à-dire de 0,1% à 20,7% (moyenne 3,3%) du volume pulmonaire. L'écart maximum de 935 mL était observé pour une patiente dont la tolérance sur le blocage était plus importante. En RSR, cette différence pour 20 patients était en moyenne de 106 mL (min - max = 7 - 448 mL). Ceci correspond à un écart relatif r_0 moyen de 3,4% (min-max = 0,2% - 13,2%). Il faut cependant noter que la reproductibilité de la position des structures semble mieux assurée pour le BVR qui propose une véritable origine de la mesure du signal (obligation de mesurer trois cycles stables avant de demander au patient de réaliser son apnée). Le système RPM, et c'est sans doute sa plus grande limite, ne mesure le mouvement du marqueur que « par rapport à lui-même » et aucune ligne de base n'est recherchée avant l'irradiation. Sur l'écran d'interface, une zone striée illustre simplement la zone d'amplitude du signal telle qu'elle a été mesurée au cours de la première séance mais cette information n'est affichée qu'à titre informatif et en pratique ne sert pas. Une équipe danoise a d'ailleurs légèrement modifié le système en ajoutant un marqueur supplémentaire sur la table afin de matérialiser une « origine des distances ». En pratique, plusieurs équipes ont, comme nous, observé une dérive du signal RPM liée probablement à un mouvement du patient ou à un changement de son rythme respiratoire. Le signal respiratoire peut alors sortir de la fenêtre de gating amenant les manipulateurs à la modifier pendant le traitement, ce qui n'est bien sûr pas souhaitable. La parade proposée consiste à traiter le patient en utilisant une « fenêtre de phase » plutôt qu'une fenêtre d'amplitude mais, si cela peut rendre la séance plus facile pour les manipulateurs, cette solution ne nous semble pas acceptable. Une équipe a d'ailleurs amélioré le mécanisme du tri des images du 4D-CT, en se basant non plus sur la phase des images mais sur leur amplitude (Wink et al., 2006).

Planification et dosimétrie

La planification en RAR (BVR ou RSR) n'est pas très différente d'une planification classique. Cependant, il faut souligner la grande différence dans la disposition des structures entre RL et BVR illustrée sur la Figure 88, page 226. Ce phénomène, certainement plus spectaculaire en BVR qu'en RSR, doit être surveillé lors du « tracé des repères à la peau » du patient. Enfin, comme nous l'avons évoqué dans la section précédente, la diminution de la toxicité d'un traitement en RAR par rapport à un traitement standard en RL dépend de l'organe traité. La diminution de la toxicité pour le traitement du sein est limitée – pour le nombre restreint de patients de notre étude. En revanche, les deux techniques permettent de délivrer un traitement du CBNPC moins toxique pour le cœur et les poumons. Le bénéfice étant majoritairement lié à l'augmentation du volume pulmonaire, le BVR semble plus intéressant que la RSR de ce point de vue. Pour les patients à un seul poumon, ce bénéfice pouvait être très conséquent ; pour un patient particulier la baisse de NTCP atteignait -65%.

V.2. Perspectives

V.2.1. Vers une dosimétrie 4D ?

La dosimétrie 4D (planification 4D) est un champ de recherche ambitieux qui mobilise actuellement de nombreuses équipes scientifiques et industrielles (Allen et al., 2004, Birkner et al., 2003, Bortfeld et al., 2004, Chui et al., 2003, Engelsman et al., 2003, George et al., 2003, Gierga et al., 2004, Happersett et al., 2003, Killoran et al., 1997, Lujan et al., 2003, Mageras et al., 1996, McKenzie, 2000, Mechalakos et al., 2004, Richard, 2005, Unkelbach and Oelfke, 2005, Xing et al., 2000). Il s'agit de réaliser une planification qui prenne en compte le mouvement respiratoire d'un patient traité sans RAR. Ce problème, facile à énoncer est en réalité très compliqué à résoudre sans faire de simplifications. Nous voudrions souligner avant toute chose qu'il ne concerne pas les techniques de RAR décrits dans cette thèse et notamment le BVR où le « système » est considéré comme statique et où il n'y a pas lieu d'introduire de variations temporelles dans le calcul de la distribution de dose.

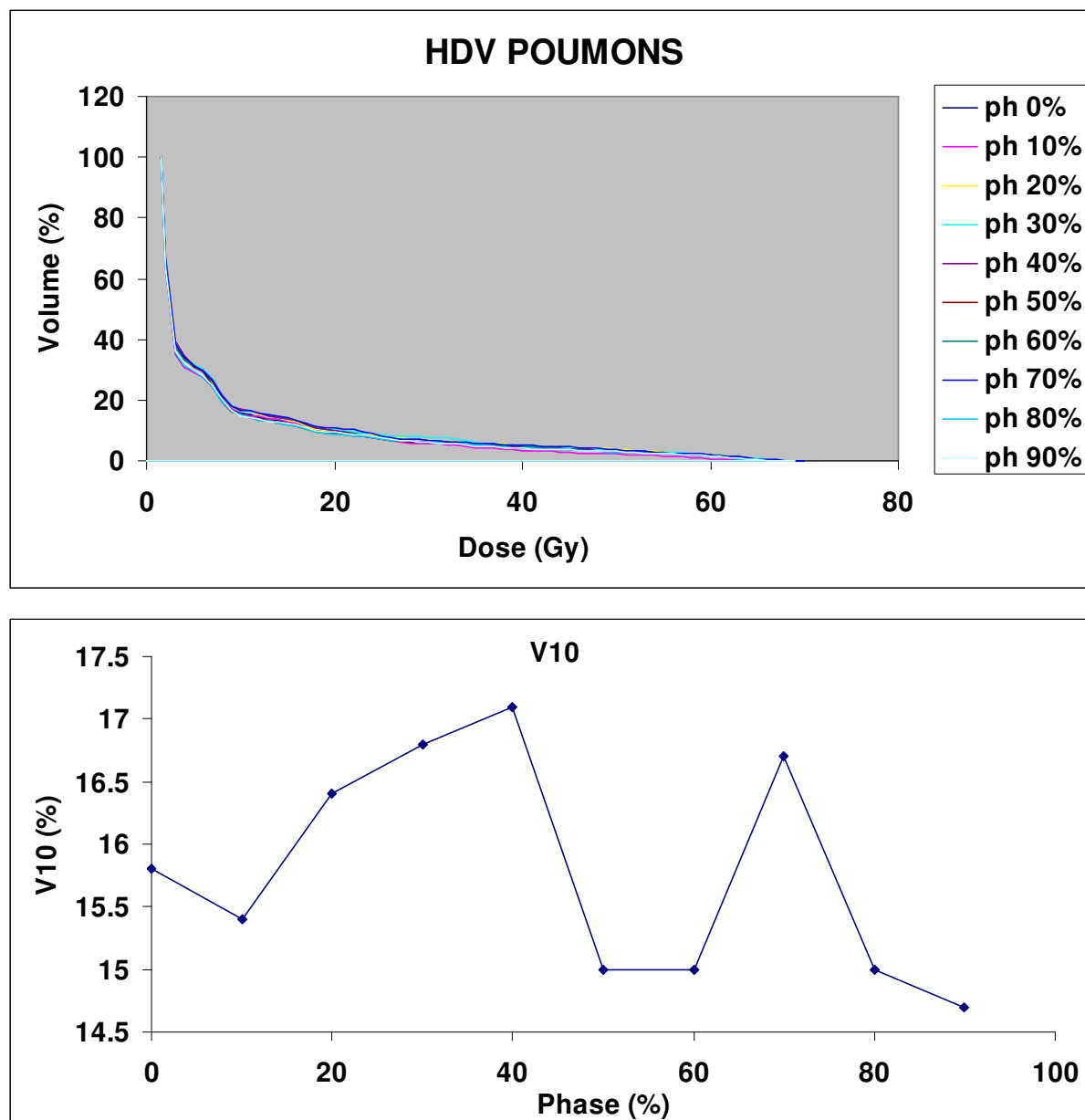


Figure 89 : HDV des poumons d'un patient CBNPC au cours de la respiration (10 phases) réalisés par délinéation manuelle des structures sur les 10 séries d'un 4D-CT (haut). La valeur de V10 en fonction du temps est représentée en fonction de la phase (bas).

Plusieurs problèmes pratiques et techniques restent à régler. Il faudrait en toute rigueur réaliser le calcul sur des images 4D du patient, par exemple les dix séries d'un 4D-CT. Les structures de ces images doivent être délinéées. En pratique clinique, il est trop fastidieux de réaliser cette étape manuellement. Ce n'est par ailleurs probablement même pas souhaitable, car les variations intra-observateur semblent du même ordre de grandeur que le mouvement respiratoire. En effet, nous avons, pour un patient CBNPC, procédé de la sorte. Les mêmes faisceaux ont été recopiés sur 10 séries d'images délinéées manuellement. Les 10 HDV des

poumons sont présentés sur la Figure 89, page 229. Ils ne respectent pas du tout la variation en fonction du volume pulmonaire à laquelle on pouvait s'attendre – voir par exemple l'évolution du V10. Cette étape de délinéation doit, de façon optimale, être automatisée ou semi automatisée – par exemple en déformant les structures d'une série d'images délinéées manuellement, technique qui reste malheureusement à développer.

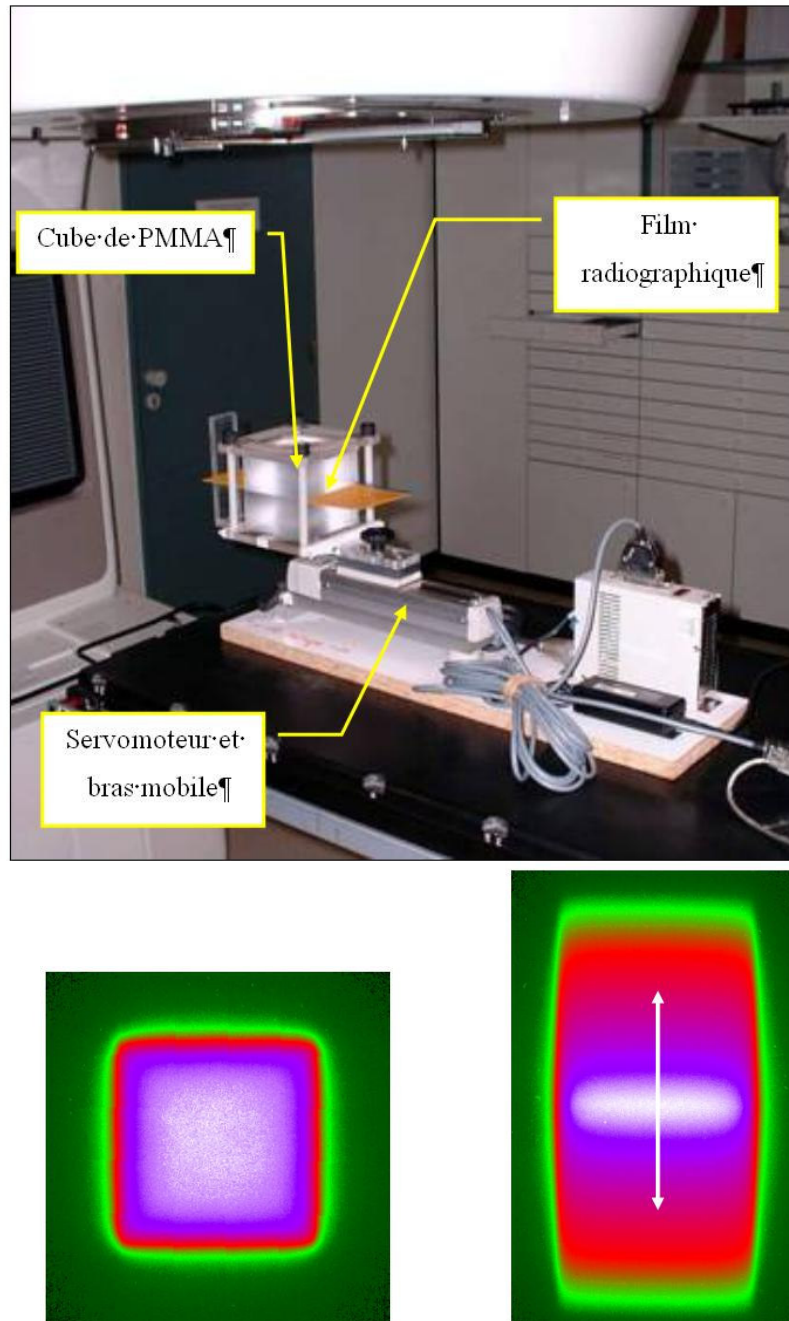


Figure 90 : Fantôme dynamique permettant de réaliser des profils de dose sur des films en mouvement. Plusieurs mouvements ont été implémentés (haut). Exemple de distributions de dose 2D obtenus sur films avec et sans mouvement (bas).

Une fois les structures délinéées, il faut alors recopier les faisceaux sur les 10 séries d'images pour obtenir dix planifications qu'il n'est pas aisé d'évaluer. Il n'est en effet pas possible de réaliser un « HDV 4D » à moins de connaître le devenir de chaque voxel d'une série à l'autre, c'est-à-dire d'avoir un modèle de déformation de l'objet au cours du temps, ce qui a par exemple été le sujet de recherche d'un stagiaire de la société Dosisoft (Richard, 2005).

Nous l'avons vu le problème est délicat. Les équipes proposent plusieurs voies de recherche. Retenons en particulier, la méthode proposée par Lujan et al. (Lujan et al., 2003, Lujan et al., 1999). Une distribution de dose statique est convoluée par une fonction représentative de la respiration. C'est la méthode que nous avons validée par des essais avec notre fantôme dynamique (présenté à la section III.3.1) au cours du stage de C. Loiseau que nous évoquons rapidement ici (Loiseau, 2005). La fonction représentative de la respiration (PDF) est obtenue en réalisant un histogramme de la position en fonction du temps, en utilisant par exemple le signal obtenu avec le système RPM. Pour valider les résultats de ce calcul par convolution, les profils de doses obtenus sont comparés à des profils mesurés sur films irradiés en mouvement grâce au montage présenté sur la Figure 90, page 230. Plusieurs mouvements ont été implémentés (voir deux exemples sur la Figure 91, page 232). Les profils sont également comparés à une planification Isis en déplaçant les faisceaux et en les pondérant (5 positions). Un exemple de résultat est présenté sur la Figure 91.

Nous présentons ici ces résultats comme illustration de cette voie de recherche. Ils ont permis de mieux évaluer les possibilités et les limites de la méthode. C. Loiseau remarque en particulier l'influence du nombre de cycle respiratoire, qui lorsqu'il est faible et non entier peut rendre asymétrique le profil mesuré. Cette piste de recherche nous a semblé prometteuse, mais encore très ambitieuse.

V.2.2. Futurs axes de recherche

Ces problèmes de gestion des mouvements respiratoires ont fait l'objet d'un nombre de publications croissant ces dernières années (voir Figure 92, page 233). Certains aspects restent encore mal connus comme le changement de densité pulmonaire – notamment en BVR – et ses conséquences sur l'élargissement de la pénombre (Tsiakalos et al., 2004, Yorke et al.,

2002) ainsi que sur la dose déposée dans les poumons (Forster et al., 2001). La dosimétrie 4D (évoquée précédemment) n'en est encore qu'à ses débuts et elle fera sans aucun doute l'objet de nombreuses études. La généralisation de la RCMI, l'apparition de la tomothérapie (Mackie et al., 1993, Beavis, 2004) ou du CyberKnife™ (Adler et al., 1997, Chang and Adler, 2001, Quinn, 2002), ainsi que le retour intéressant de l'hypofractionnement (Cosset, 2005) rendent pressants les besoins de précision géométrique. Ainsi, la gestion des mouvements respiratoires devrait devenir rapidement incontournable (Ling et al., 2004).

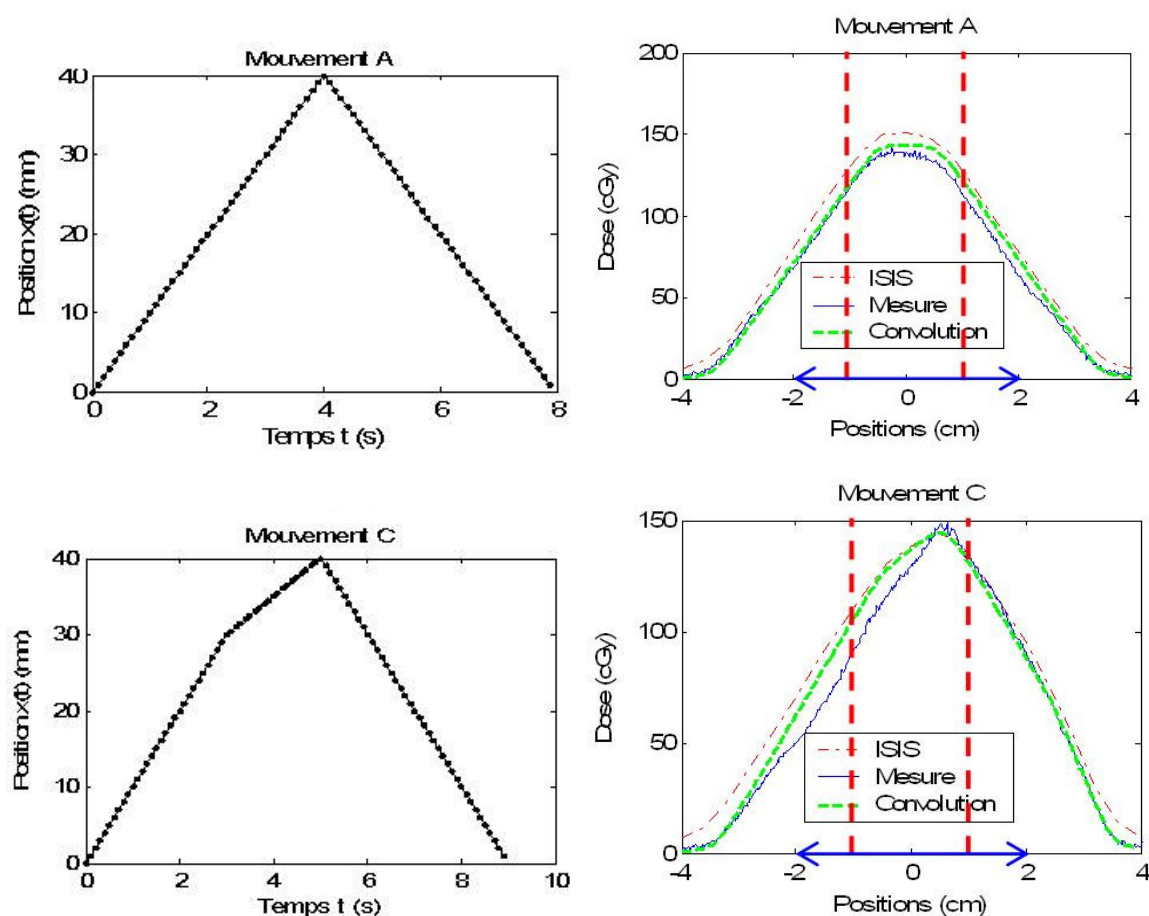


Figure 91 : Gauche : deux exemples de mouvement implémentés pour l'acquisition des profils dynamiques. Droite : Profils correspondants obtenus par le calcul et la mesure (voir texte).

L'influence de ces mouvements sur l'imagerie TEP est également encore peu étudiée (Nehmeh et al., 2004, Nehmeh et al., 2003). Une thèse de doctorat (Nicolas Grotus) a démarré à la fin de l'année 2005 dans le service pour étudier la gestion des mouvements respiratoires pour les examens TEP.

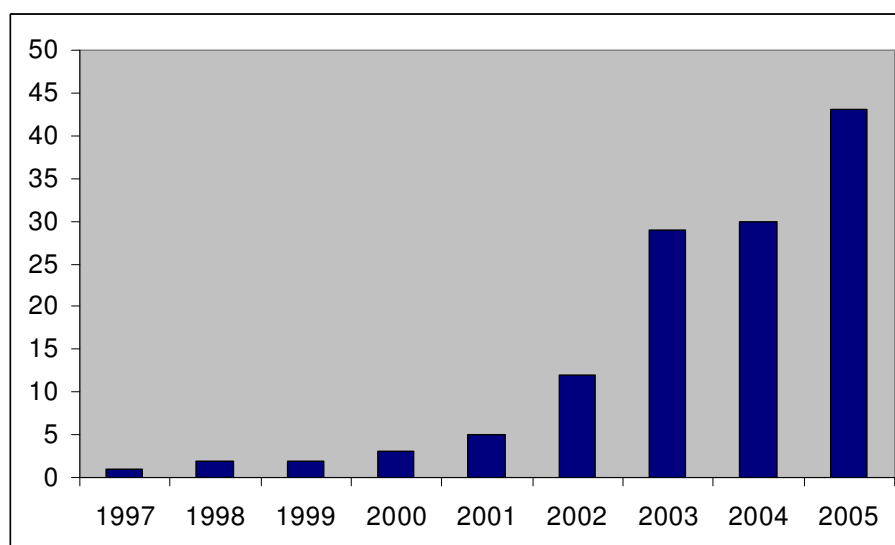


Figure 92 : Nombre de publications contenant les termes « Respiratory + Motion + Radiotherapy » référencées par PubMed entre 1997 et 2005.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adler, J. R., Jr., Chang, S. D., Murphy, M. J., Doty, J., Geis, P. and Hancock, S. L. (1997) The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*, **69**, 124-8.
- Ahmad, N. R., Huq, M. S. and Corn, B. W. (1997) Respiration-induced motion of the kidneys in whole abdominal radiotherapy: implications for treatment planning and late toxicity. *Radiother Oncol*, **42**, 87-90.
- Allen, A. M., Siracuse, K. M., Hayman, J. A. and Balter, J. M. (2004) Evaluation of the influence of breathing on the movement and modeling of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **58**, 1251-7.
- Antolak, J. A. and Rosen, I. I. (1999) Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **44**, 1165-70.
- Armstrong, J., Raben, A., Zelefsky, M., Burt, M., Leibel, S., Burman, C., Kutcher, G., Harrison, L., Hahn, C., Ginsberg, R., Rusch, V., Kris, M. and Fuks, Z. (1997) Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, **44**, 17-22.
- Armstrong, J. G. (1998) Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer. *Br J Radiol*, **71**, 587-94.
- Arriagada, R., Le Chevalier, T., Quoix, E., Ruffie, P., de Cremoux, H., Douillard, J. Y., Tarayre, M., Pignon, J. P. and Laplanche, A. (1991) ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) plenary: Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. GETCB (Groupe d'Etude et Traitement des Cancers Bronchiques), FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) and the CEBI trialists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **20**, 1183-90.
- Arriagada, R., Le, M. G., Rochard, F. and Contesso, G. (1996) Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, **14**, 1558-64.
- ATS (1995) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, **152**, 1107-36.
- Balter, J. M., Lam, K. L., McGinn, C. J., Lawrence, T. S. and Ten Haken, R. K. (1998) Improvement of CT-based treatment-planning models of abdominal targets using static exhale imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **41**, 939-43.
- Barish, R. J., Fleischman, R. C. and Pipman, Y. M. (1987) Teletherapy beam characteristics: the first second. *Med Phys*, **14**, 657-61.
- Barnes, E. A., Murray, B. R., Robinson, D. M., Underwood, L. J., Hanson, J. and Roa, W. H. (2001) Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **50**, 1091-8.
- Beavis, A. W. (2004) Is tomotherapy the future of IMRT? *Br J Radiol*, **77**, 285-95.
- Bel, A., van Herk, M. and Lebesque, J. V. (1996) Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Med Phys*, **23**, 1537-45.
- Bentel, G. C., Marks, L. B. and Krishnamurthy, R. (1997) Impact of cradle immobilization on setup reproducibility during external beam radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **38**, 527-31.

- Berson, A. M., Emery, R., Rodriguez, L., Richards, G. M., Ng, T., Sanghavi, S. and Barsa, J. (2004) Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: Comparison of free-breathing and breath-hold techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **60**, 419-26.
- Birkner, M., Yan, D., Alber, M., Liang, J. and Nusslin, F. (2003) Adapting inverse planning to patient and organ geometrical variation: algorithm and implementation. *Med Phys*, **30**, 2822-31.
- Bortfeld, T., Jiang, S. B. and Rietzel, E. (2004) Effects of motion on the total dose distribution. *Semin Radiat Oncol*, **14**, 41-51.
- Bradley, J., Graham, M. V., Winter, K., Purdy, J. A., Komaki, R., Roa, W. H., Ryu, J. K., Bosch, W. and Emami, B. (2005) Toxicity and outcome results of RTOG 9311: A phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **61**, 318-28.
- Bradley, J., Thorstad, W. L., Mutic, S., Miller, T. R., Dehdashti, F., Siegel, B. A., Bosch, W. and Bertrand, R. J. (2004) Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **59**, 78-86.
- Bryan, P. J., Custar, S., Haaga, J. R. and Balsara, V. (1984) Respiratory movement of the pancreas: an ultrasonic study. *J Ultrasound Med*, **3**, 317-20.
- Burman, C., Kutcher, G. J., Emami, B. and Goitein, M. (1991) Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **21**, 123-35.
- Butler, L. E., Forster, K. M., Stevens, C. W., Bloch, C., Liu, H. H., Tucker, S. L., Komaki, R., Liao, Z. and Starkschall, G. (2004) Dosimetric benefits of respiratory gating: a preliminary study. *J Appl Clin Med Phys*, **5**, 16-24.
- Chang, S. D. and Adler, J. R. (2001) Robotics and radiosurgery--the cyberknife. *Stereotact Funct Neurosurg*, **76**, 204-8.
- Chauvet, I. (2004) [Thèse de Sciences] Contrôle de qualité et mise en oeuvre d'un logiciel de planification inverse pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Institut Curie - Université Paul Sabatier*.
- Chen, G. T., Kung, J. H. and Beaudette, K. P. (2004) Artifacts in computed tomography scanning of moving objects. *Semin Radiat Oncol*, **14**, 19-26.
- Chen, Q. S., Weinhaus, M. S., Deibel, F. C., Ciezki, J. P. and Macklis, R. M. (2001) Fluoroscopic study of tumor motion due to breathing: facilitating precise radiation therapy for lung cancer patients. *Med Phys*, **28**, 1850-6.
- Cheung, P. C., Sixel, K. E., Tirona, R. and Ung, Y. C. (2003) Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **57**, 1437-42.
- Chui, C. S., Yorke, E. and Hong, L. (2003) The effects of intra-fraction organ motion on the delivery of intensity-modulated field with a multileaf collimator. *Med Phys*, **30**, 1736-46.
- Cosset, J. M. (2005) [The come-back of hypofractionation?]. *Cancer Radiother*, **9**, 366-73.
- Costa, E. (2005) Utilisation d'un système vidéo pour le positionnement des patients en radiothérapie : application au traitement du cancer du sein. [Rapport de 2ème année de Master]. *Institut Curie - Université Paul Sabatier*.
- Cox, J. D., Azarnia, N., Byhardt, R. W., Shin, K. H., Emami, B. and Pajak, T. F. (1990) A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol*, **8**, 1543-55.

- Davies, S. C., Hill, A. L., Holmes, R. B., Halliwell, M. and Jackson, P. C. (1994) Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *Br J Radiol*, **67**, 1096-102.
- Dawson, L. A., Brock, K. K., Kazanjian, S., Fitch, D., McGinn, C. J., Lawrence, T. S., Ten Haken, R. K. and Balter, J. (2001) The reproducibility of organ position using active breathing control (ABC) during liver radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**, 1410-21.
- De Troyer, A. and Estenne, M. (1984) Coordination between rib cage muscles and diaphragm during quiet breathing in humans. *J Appl Physiol*, **57**, 899-906.
- Dische, S., Saunders, M. I., Williams, C., Hopkins, A. and Aird, E. (1993) Precision in reporting the dose given in a course of radiotherapy. *Radiother Oncol*, **29**, 287-93.
- D'Souza, W. D., Naqvi, S. A. and Yu, C. X. (2005) Real-time intra-fraction-motion tracking using the treatment couch: a feasibility study. *Phys Med Biol*, **50**, 4021-33.
- Duan, J., Shen, S., Fiveash, J. B., Brezovich, I. A., Popple, R. A. and Pareek, P. N. (2003) Dosimetric effect of respiration-gated beam on IMRT delivery. *Med Phys*, **30**, 2241-52.
- Ekberg, L., Holmberg, O., Wittgren, L., Bjelkengren, G. and Landberg, T. (1998) What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol*, **48**, 71-7.
- El-Gayed, A. A., Bel, A., Vijlbrief, R., Bartelink, H. and Lebesque, J. V. (1993) Time trend of patient setup deviations during pelvic irradiation using electronic portal imaging. *Radiother Oncol*, **26**, 162-71.
- Emami, B., Lyman, J., Brown, A., Coia, L., Goitein, M., Munzenrider, J. E., Shank, B., Solin, L. J. and Wesson, M. (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **21**, 109-22.
- Engelsman, M., Damen, E. M., Koken, P. W., van 't Veld, A. A., van Ingen, K. M. and Mijnheer, B. J. (2001a) Impact of simple tissue inhomogeneity correction algorithms on conformal radiotherapy of lung tumours. *Radiother Oncol*, **60**, 299-309.
- Engelsman, M., Remeijer, P., van Herk, M., Lebesque, J. V., Mijnheer, B. J. and Damen, E. M. (2001b) Field size reduction enables iso-NTCP escalation of tumor control probability for irradiation of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**, 1290-8.
- Engelsman, M., Remeijer, P., van Herk, M., Mijnheer, B. and Damen, E. (2003) The theoretical benefit of beam fringe compensation and field size reduction for iso-normal tissue complication probability dose escalation in radiotherapy of lung cancer. *Med Phys*, **30**, 1086-95.
- Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R. G., Deutsch, M., Fisher, E. R., Jeong, J. H. and Wolmark, N. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, **347**, 1233-41.
- Ford, E. C., Mageras, G. S., Yorke, E. and Ling, C. C. (2003) Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys*, **30**, 88-97.
- Ford, E. C., Mageras, G. S., Yorke, E., Rosenzweig, K. E., Wagman, R. and Ling, C. C. (2002) Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **52**, 522-31.
- Forster, K. M., Starkschall, G., Butler, L. E., Keall, P., Liu, H. H., Travis, E. L., Komaki, R. and Stevens, C. W. (2001) The dose mass histogram: a tool for evaluating thoracic plans. *Med Phys*, **28**, 1228-9.

- Forster, K. M., Stevens, C. W., Kitamura, K., Chang, J. Y., Cox, J. D., Guerrero, T. M., Jeter, M., Liao, Z., Starkschall, G. and Komaki, R. (2003) Changes of tumor motion patterns during a course of radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **57**, S234.
- Frazier, R. C., Vicini, F. A., Sharpe, M. B., Yan, D., Fayad, J., Baglan, K. L., Kestin, L. L., Remouchamps, V. M., Martinez, A. A. and Wong, J. W. (2004) Impact of breathing motion on whole breast radiotherapy: a dosimetric analysis using active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **58**, 1041-7.
- Gagne, I. M. and Robinson, D. M. (2004) The impact of tumor motion upon CT image integrity and target delineation. *Med Phys*, **31**, 3378-92.
- Garcia, R., Oozeer, R., Le Thanh, H., Chastel, D., Doyen, J. C., Chauvet, B. and Reboul, F. (2002a) [Radiotherapy of lung cancer: the inspiration breath hold with spirometric monitoring]. *Cancer Radiother*, **6**, 30-8.
- Garcia, R., Oozer, R., Le Thanh, H., Chastel, D., Doyen, J.-C., Chauvet, B. and Reboul, F. (2002b) Radiothérapie des cancers du poumon : le blocage en inspiration sous contrôle spirométrique. *Cancer/Radiother*, **6**, 30-8.
- George, R., Keall, P. J., Kini, V. R., Vedam, S. S., Ramakrishnan, V. and Mohan, R. (2005) Is the diaphragm motion probability density function normally distributed? *Med Phys*, **32**, 396-404.
- George, R., Keall, P. J., Kini, V. R., Vedam, S. S., Siebers, J. V., Wu, Q., Lauterbach, M. H., Arthur, D. W. and Mohan, R. (2003) Quantifying the effect of intrafraction motion during breast IMRT planning and dose delivery. *Med Phys*, **30**, 552-62.
- Gierga, D., Sharp, G., Brewer, J., Betke, M., Willett, C. and Chen, G. T. (2003) Correlation between external and internal markers for abdominal tumors: implications for respiratory gating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **57**, S186-7.
- Gierga, D. P., Chen, G. T., Kung, J. H., Betke, M., Lombardi, J. and Willett, C. G. (2004) Quantification of respiration-induced abdominal tumor motion and its impact on IMRT dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **58**, 1584-95.
- Giraud, P. (2000a) [Thèse de Sciences] La radiothérapie conformationnelle du cancer du poumon : du volume tumoral macroscopique au volume traité.
- Giraud, P. (2000b) Thesis : [Three-dimensional Conformal Radiotherapy of Lung Cancer: From the Gross Tumor Volume to the Treated Volume]. 220.
- Giraud, P., Antoine, M., Larrouy, A., Milleron, B., Callard, P., De Rycke, Y., Carette, M. F., Rosenwald, J. C., Cosset, J. M., Housset, M. and Touboul, E. (2000) Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **48**, 1015-24.
- Giraud, P., De Rycke, Y., Dubray, B., Helfre, S., Voican, D., Guo, L., Rosenwald, J. C., Keraudy, K., Housset, M., Touboul, E. and Cosset, J. M. (2001a) Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer: analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**, 1081-92.
- Giraud, P., Elles, S., Helfre, S., De Rycke, Y., Servois, V., Carette, M. F., Alzieu, C., Bondiau, P. Y., Dubray, B., Touboul, E., Housset, M., Rosenwald, J. C. and Cosset, J. M. (2002) Conformal radiotherapy for lung cancer: different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. *Radiother Oncol*, **62**, 27-36.
- Giraud, P., Grahek, D., Montravers, F., Carette, M. F., Deniaud-Alexandre, E., Julia, F., Rosenwald, J. C., Cosset, J. M., Talbot, J. N., Housset, M. and Touboul, E. (2001b) CT and (18)F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **49**, 1249-57.

- Giraud, P., Kantor, G., Loiseau, H. and Rosenzweig, K. E. (2005) Target definition in the thorax and central nervous system. *Semin Radiat Oncol*, **15**, 146-56.
- Giraud, P., Reboul, F., Clippe, S., Garcia, R., Carrie, C., Campana, F., Dubray, B., Rosenwald, J. C. and Cosset, J. M. (2003) [Respiration-gated radiotherapy: current techniques and potential benefits]. *Cancer Radiother*, **7 Suppl 1**, 15s-25s.
- Glatstein, E. (2001) Personal thoughts on normal tissue tolerance, or, what the textbooks don't tell you. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**, 1185-9.
- Goitein, M. (2004) Organ and tumor motion: An overview. *Semin Radiat Oncol*, **14**, 2-9.
- Graham, M. V., Purdy, J. A., Emami, B., Harms, W., Bosch, W., Lockett, M. A. and Perez, C. A. (1999) Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **45**, 323-9.
- Halperin, R., Roa, W., Field, M., Hanson, J. and Murray, B. (1999) Setup reproducibility in radiation therapy for lung cancer: a comparison between T-bar and expanded foam immobilization devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **43**, 211-6.
- Hanks, G. E., Diamond, J. J. and Kramer, S. (1985) The need for complex technology in radiation oncology. Correlations of facility characteristics and structure with outcome. *Cancer*, **55**, 2198-201.
- Hanley, J., Debois, M. M., Mah, D., Mageras, G. S., Raben, A., Rosenzweig, K., Mychalczak, B., Schwartz, L. H., Gloeggler, P. J., Lutz, W., Ling, C. C., Leibel, S. A., Fuks, Z. and Kutcher, G. J. (1999) Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **45**, 603-11.
- Hansen, V. N., Evans, P. M., Budgell, G. J., Mott, J. H., Williams, P. C., Brugmans, M. J., Wittkamper, F. W., Mijnheer, B. J. and Brown, K. (1998) Quality assurance of the dose delivered by small radiation segments. *Phys Med Biol*, **43**, 2665-75.
- Happersett, L., Mageras, G. S., Zelefsky, M. J., Burman, C. M., Leibel, S. A., Chui, C., Fuks, Z., Bull, S., Ling, C. C. and Kutcher, G. J. (2003) A study of the effects of internal organ motion on dose escalation in conformal prostate treatments. *Radiother Oncol*, **66**, 263-70.
- Hara, R., Itami, J., Kondo, T., Aruga, T., Abe, Y., Ito, M., Fuse, M., Shinohara, D., Nagaoka, T. and Kobiki, T. (2002) Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating. *Radiother Oncol*, **63**, 159-63.
- Harauz, G. and Bronskill, M. J. (1979) Comparison of the liver's respiratory motion in the supine and upright positions: concise communication. *J Nucl Med*, **20**, 733-5.
- Hendrickson, F. R. (1978) The four P's of human error in treatment delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **4**, 913-4.
- Henkelman, R. M. and Mah, K. (1982) How important is breathing in radiation therapy of the thorax? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **8**, 2005-10.
- Hernando, M. L., Marks, L. B., Bentel, G. C., Zhou, S. M., Hollis, D., Das, S. K., Fan, M., Munley, M. T., Shafman, T. D., Anscher, M. S. and Lind, P. A. (2001) Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**, 650-9.
- Hoisak, J. D., Sixel, K. E., Tirona, R., Cheung, P. C. and Pignol, J. P. (2004) Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **60**, 1298-306.
- Holloway, C. L., Robinson, D., Murray, B., Amanie, J., Butts, C., Smylie, M., Chu, K., McEwan, A. J., Halperin, R. and Roa, W. H. (2004) Results of a phase I study to dose escalate using intensity modulated radiotherapy guided by combined PET/CT imaging

- with induction chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, **73**, 285-7.
- Hugo, G. D., Agazaryan, N. and Solberg, T. D. (2003) The effects of tumor motion on planning and delivery of respiratory-gated IMRT. *Med Phys*, **30**, 1052-66.
- Hurkmans, C. W., Borger, J. H., Pieters, B. R., Russell, N. S., Jansen, E. P. and Mijnheer, B. J. (2001) Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **50**, 1366-72.
- Hurkmans, C. W., Cho, B. C., Damen, E., Zijp, L. and Mijnheer, B. J. (2002) Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol*, **62**, 163-71.
- ICRU (1978) ICRU Report 29: Dose Specification for Reporting External Beam Therapy with Photons and Electrons. *International Commission on Radiation Units and Measurements*.
- ICRU (1993) ICRU Report 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. *International Commission on Radiation Units and Measurements*.
- ICRU (1999) ICRU Report 62: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). *International Commission on Radiation Units and Measurements*.
- Imura, M., Yamazaki, K., Shirato, H., Onimaru, R., Fujino, M., Shimizu, S., Harada, T., Ogura, S., Dosaka-Akita, H., Miyasaka, K. and Nishimura, M. (2005) Insertion and fixation of fiducial markers for setup and tracking of lung tumors in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
- Jacobson, J. A., Danforth, D. N., Cowan, K. H., d'Angelo, T., Steinberg, S. M., Pierce, L., Lippman, M. E., Lichter, A. S., Glatstein, E. and Okunieff, P. (1995) Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*, **332**, 907-11.
- Kalender, W. A., Rienmuller, R., Seissler, W., Behr, J., Welke, M. and Fichte, H. (1990) Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT. *Radiology*, **175**, 265-8.
- Keall, P. (2004) 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol*, **14**, 81-90.
- Keall, P. J., Joshi, S., Tracton, G., Kini, V., Vedam, S. and Mohan, R. (2003) 4-Dimensional radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **57**, S233.
- Keall, P. J., Kini, V. R., Vedam, S. S. and Mohan, R. (2001) Motion adaptive x-ray therapy: a feasibility study. *Phys Med Biol*, **46**, 1-10.
- Keall, P. J., Starkschall, G., Shukla, H., Forster, K. M., Ortiz, V., Stevens, C. W., Vedam, S. S., George, R., Guerrero, T. and Mohan, R. (2004) Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Phys Med Biol*, **49**, 2053-67.
- Kenyon, C. M., Cala, S. J., Yan, S., Aliverti, A., Scano, G., Duranti, R., Pedotti, A. and Macklem, P. T. (1997) Rib cage mechanics during quiet breathing and exercise in humans. *J Appl Physiol*, **83**, 1242-55.
- Killoran, J. H., Kooy, H. M., Gladstone, D. J., Welte, F. J. and Beard, C. J. (1997) A numerical simulation of organ motion and daily setup uncertainties: implications for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **37**, 213-21.
- Kim, D. J., Murray, B. R., Halperin, R. and Roa, W. H. (2001) Held-breath self-gating technique for radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **49**, 43-9.
- Kini, V. R., Vedam, S. S., Keall, P. J., Patil, S., Chen, C. and Mohan, R. (2003) Patient training in respiratory-gated radiotherapy. *Med Dosim*, **28**, 7-11.

- Kondo, T., Kurokawa, H., Anno, H., Okamura, M., Anno, N., Sakakura, K., Tokuda, M., Hishida, H., Watanabe, Y., Mizuno, Y. and et al. (1992) Evaluation of cardiac motion and function by cine magnetic resonance imaging. *Jpn Circ J*, **56**, 632-8.
- Kong, F. M., Ten Haken, R. K., Schipper, M. J., Sullivan, M. A., Chen, M., Lopez, C., Kalemkerian, G. P. and Hayman, J. A. (2005) High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: Long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **63**, 324-33.
- Korin, H. W., Ehman, R. L., Riederer, S. J., Felmlee, J. P. and Grimm, R. C. (1992) Respiratory kinematics of the upper abdominal organs: a quantitative study. *Magn Reson Med*, **23**, 172-8.
- Korreman, S., Pedersen, A., Specht, L. and Nyström, H. (2002) Estimating the internal margin in respiratory gated radiotherapy of breast cancer [poster]. *Radiother Oncol*, **64**, S145.
- Korreman, S. S., Pedersen, A. N., Notttrup, T. J., Specht, L. and Nystrom, H. (2005) Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiother Oncol*, **76**, 311-8.
- Kubo, H. D. and Hill, B. C. (1996) Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol*, **41**, 83-91.
- Kubo, H. D. and Wang, L. (2000) Compatibility of Varian 2100C gated operations with enhanced dynamic wedge and IMRT dose delivery. *Med Phys*, **27**, 1732-8.
- Kutcher, G. J. and Burman, C. (1989) Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **16**, 1623-30.
- Kutcher, G. J., Burman, C., Brewster, L., Goitein, M. and Mohan, R. (1991) Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **21**, 137-46.
- Kwa, S. L., Lebesque, J. V., Theuws, J. C., Marks, L. B., Munley, M. T., Bentel, G., Oetzel, D., Spahn, U., Graham, M. V., Drzymala, R. E., Purdy, J. A., Lichter, A. S., Martel, M. K. and Ten Haken, R. K. (1998) Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **42**, 1-9.
- Lagerwaard, F. J., Van Sornsen de Koste, J. R., Nijssen-Visser, M. R., Schuchhard-Schipper, R. H., Oei, S. S., Munne, A. and Senan, S. (2001) Multiple "slow" CT scans for incorporating lung tumor mobility in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**, 932-7.
- Langen, K. M. and Jones, D. T. (2001) Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **50**, 265-78.
- Le Chevalier, T., Arriagada, R., Quoix, E., Ruffie, P., Martin, M., Tarayre, M., Lacombe-Terrier, M. J., Douillard, J. Y. and Laplanche, A. (1991) Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst*, **83**, 417-23.
- Leter, E. M., Cademartiri, F., Levendag, P. C., Flohr, T., Stam, H. and Nowak, P. J. (2005) Four-dimensional multislice computed tomography for determination of respiratory lung tumor motion in conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **62**, 888-92.
- Levegrun, S., Jackson, A., Zelefsky, M. J., Skwarchuk, M. W., Venkatraman, E. S., Schlegel, W., Fuks, Z., Leibel, S. A. and Ling, C. C. (2001) Fitting tumor control probability models to biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of

- prostate cancer: pitfalls in deducing radiobiologic parameters for tumors from clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**, 1064-80.
- Li, T., Schreibmann, E., Thorndyke, B., Tillman, G., Boyer, A., Koong, A., Goodman, A. and Xing, L. (2005) Radiation dose reduction in four-dimensional computed tomography. *Med Phys*, **32**, 3650-60.
- Ling, C. C., Burman, C., Chui, C. S., Kutcher, G. J., Leibel, S. A., LoSasso, T., Mohan, R., Bortfeld, T., Reinstein, L., Spirou, S., Wang, X. H., Wu, Q., Zelefsky, M. and Fuks, Z. (1996) Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **35**, 721-30.
- Ling, C. C., Yorke, E., Amols, H., Mechalakos, J., Erdi, Y., Leibel, S., Rosenzweig, K. and Jackson, A. (2004) High-tech will improve radiotherapy of NSCLC: a hypothesis waiting to be validated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **60**, 3-7.
- Loiseau, C. (2005) Validation expérimentale du calcul de la distribution de dose pour une structure en mouvement en radiothérapie externe. [Rapport de stage de Master 2 de Physique Médicale et Biologique]. *Institut Curie - Université Paris XI*.
- Longnecker, M. P., Newcomb, P. A., Mittendorf, R., Greenberg, E. R., Clapp, R. W., Bogdan, G. F., Baron, J., MacMahon, B. and Willett, W. C. (1995) Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst*, **87**, 923-9.
- Low, D. A., Nystrom, M., Kalinin, E., Parikh, P., Dempsey, J. F., Bradley, J. D., Mutic, S., Wahab, S. H., Islam, T., Christensen, G., Politte, D. G. and Whiting, B. R. (2003) A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing. *Med Phys*, **30**, 1254-63.
- Low, D. A., Parikh, P. J., Lu, W., Dempsey, J. F., Wahab, S. H., Hubenschmidt, J. P., Nystrom, M. M., Handoko, M. and Bradley, J. D. (2005) Novel breathing motion model for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **63**, 921-9.
- Lu, H. M., Cash, E., Chen, M. H., Chin, L., Manning, W. J., Harris, J. and Bornstein, B. (2000) Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **47**, 895-904.
- Lu, W., Parikh, P. J., El Naqa, I. M., Nystrom, M. M., Hubenschmidt, J. P., Wahab, S. H., Mutic, S., Singh, A. K., Christensen, G. E., Bradley, J. D. and Low, D. A. (2005) Quantitation of the reconstruction quality of a four-dimensional computed tomography process for lung cancer patients. *Med Phys*, **32**, 890-901.
- Lujan, A. E., Balter, J. M. and Ten Haken, R. K. (2003) A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations in the liver: sensitivity to variations in motion. *Med Phys*, **30**, 2643-9.
- Lujan, A. E., Larsen, E. W., Balter, J. M. and Ten Haken, R. K. (1999) A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med Phys*, **26**, 715-20.
- Lyman, J. T. (1985) Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl*, **8**, S13-9.
- Lyman, J. T. and Wolbarst, A. B. (1987) Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **13**, 103-9.
- Mackie, T. R., Holmes, T., Swerdloff, S., Reckwerdt, P., Deasy, J. O., Yang, J., Paliwal, B. and Kinsella, T. (1993) Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*, **20**, 1709-19.

- Mageras, G. S., Kutcher, G. J., Leibel, S. A., Zelefsky, M. J., Melian, E., Mohan, R. and Fuks, Z. (1996) A method of incorporating organ motion uncertainties into three-dimensional conformal treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **35**, 333-42.
- Mageras, G. S., Pevsner, A., Yorke, E. D., Rosenzweig, K. E., Ford, E. C., Hertanto, A., Larson, S. M., Lovelock, D. M., Erdi, Y. E., Nehmeh, S. A., Humm, J. L. and Ling, C. C. (2004) Measurement of lung tumor motion using respiration-correlated CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **60**, 933-41.
- Mageras, G. S. and Yorke, E. (2004) Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment. *Semin Radiat Oncol*, **14**, 65-75.
- Mageras, G. S., Yorke, E., Rosenzweig, K., Braban, L., Keatley, E., Ford, E., Leibel, S. A. and Ling, C. C. (2001) Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *J Appl Clin Med Phys*, **2**, 191-200.
- Malone, S., Crook, J. M., Kendal, W. S. and Szanto, J. (2000) Respiratory-induced prostate motion: quantification and characterization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **48**, 105-9.
- Marchbanks, P. A., McDonald, J. A., Wilson, H. G., Folger, S. G., Mandel, M. G., Daling, J. R., Bernstein, L., Malone, K. E., Ursin, G., Strom, B. L., Norman, S. A., Wingo, P. A., Burkman, R. T., Berlin, J. A., Simon, M. S., Spirtas, R. and Weiss, L. K. (2002) Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, **346**, 2025-32.
- Martel, M. K., Ten Haken, R. K., Hazuka, M. B., Turrisi, A. T., Fraass, B. A. and Lichter, A. S. (1994) Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **28**, 575-81.
- McKenzie, A. L. (2000) How should breathing motion be combined with other errors when drawing margins around clinical target volumes? *Br J Radiol*, **73**, 973-7.
- McKenzie, A. L., Dobbs, H. J., Landberg, T., Coffey, M., Greener, A. G., Hall, C., van Herk, M., Mijnheer, B., Harrison, A. J. L., Driver, D. M., Holmberg, O., Coffey, M., Armstrong, J., Graham, J., Gee, A., Hilton, S., Appleby, H., Brada, M., Bidmead, A. M., Nutting, C. M., Harrington, K. J. and Henk, J. M. (2003) *Geometric uncertainties in radiotherapy*, British Institute of Radiology.
- McKenzie, A. L., van Herk, M. and Mijnheer, B. (2000) The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Phys Med Biol*, **45**, 3331-42.
- Mead, J. and Loring, S. H. (1982) Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol*, **53**, 750-5.
- Mechalakos, J., Yorke, E., Mageras, G. S., Hertanto, A., Jackson, A., Obcemea, C., Rosenzweig, K. and Clifton Ling, C. (2004) Dosimetric effect of respiratory motion in external beam radiotherapy of the lung. *Radiother Oncol*, **71**, 191-200.
- Minohara, S., Kanai, T., Endo, M., Noda, K. and Kanazawa, M. (2000) Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **47**, 1097-103.
- Moerland, M. A., van den Bergh, A. C., Bhagwandien, R., Janssen, W. M., Bakker, C. J., Lagendijk, J. J. and Battermann, J. J. (1994) The influence of respiration induced motion of the kidneys on the accuracy of radiotherapy treatment planning, a magnetic resonance imaging study. *Radiother Oncol*, **30**, 150-4.
- Muren, L. P., Smaaland, R. and Dahl, O. (2003) Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol*, **69**, 291-304.
- Murphy, M. J. (2004) Tracking moving organs in real time. *Semin Radiat Oncol*, **14**, 91-100.

- Murphy, M. J., Martin, D., Whyte, R., Hai, J., Ozhasoglu, C. and Le, Q. T. (2002) The effectiveness of breath-holding to stabilize lung and pancreas tumors during radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **53**, 475-82.
- Nagata, Y., Takayama, K., Matsuo, Y., Norihisa, Y., Mizowaki, T., Sakamoto, T., Sakamoto, M., Mitsumori, M., Shibuya, K., Araki, N., Yano, S. and Hiraoka, M. (2005) Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
- Narayan, S., Henning, G. T., Ten Haken, R. K., Sullivan, M. A., Martel, M. K. and Hayman, J. A. (2004) Results following treatment to doses of 92.4 or 102.9 Gy on a phase I dose escalation study for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, **44**, 79-88.
- Nehmeh, S. A., Erdi, Y. E., Pan, T., Yorke, E., Mageras, G., Rosenzweig, K., Schoder, H., Mostafavi, H., Squire, O. D., Pevsner, A., Larson, S. M. and Humm, J. L. (2004) Quantitation of respiratory motion during 4D-PET/CT acquisition. *Med Phys*, **31**, 1333-38.
- Nehmeh, S. A., Erdi, Y. E., Rosenzweig, K. E., Schoder, H., Larson, S. M., Squire, O. D. and Humm, J. L. (2003) Reduction of respiratory motion artifacts in PET imaging of lung cancer by respiratory correlated dynamic PET: methodology and comparison with respiratory gated PET. *J Nucl Med*, **44**, 1644-8.
- Nelson, C., Starkschall, G., Baiter, P., Fitzpatrick, M. J., Antolak, J. A., Tolani, N. and Prado, K. (2005) Respiration-correlated treatment delivery using feedback-guided breath hold: a technical study. *Med Phys*, **32**, 175-81.
- Niemierko, A. (1997) Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys*, **24**, 103-10.
- Niemierko, A. and Goitein, M. (1993) Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor. *Radiother Oncol*, **29**, 140-7.
- Nuytens, J. J., Robertson, J. M., Yan, D. and Martinez, A. (2002) The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adjuvant treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **53**, 497-503.
- Ohara, K., Okumura, T., Akisada, M., Inada, T., Mori, T., Yokota, H. and Calaguas, M. J. (1989) Irradiation synchronized with respiration gate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **17**, 853-7.
- Onimaru, R., Shirato, H., Fujino, M., Suzuki, K., Yamazaki, K., Nishimura, M., Dosaka-Akita, H. and Miyasaka, K. (2005) The effect of tumor location and respiratory function on tumor movement estimated by real-time tracking radiotherapy (RTRT) system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **63**, 164-9.
- Pan, T., Lee, T. Y., Rietzel, E. and Chen, G. T. (2004) 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT. *Med Phys*, **31**, 333-40.
- Papiez, L. and Rangaraj, D. (2005) DMLC leaf-pair optimal control for mobile, deforming target. *Med Phys*, **32**, 275-85.
- Papiez, L. (2004) DMLC leaf-pair optimal control of IMRT delivery for a moving rigid target. *Med Phys*, **31**, 2742-54.
- Parkin, D. M. (2001) Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*, **2**, 533-43.
- Pedersen, A. N., Korreman, S., Nystrom, H. and Specht, L. (2004) Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol*, **72**, 53-60.

- Piotrowski, T., Matecka-Nowak, M. and Milecki, P. (2005) Prediction of radiation pneumonitis: dose-volume histogram analysis in 62 patients with non-small cell lung cancer after three-dimensional conformal radiotherapy. *Neoplasma*, **52**, 56-62.
- Pitkanen, M. A., Holli, K. A., Ojala, A. T. and Laippala, P. (2001) Quality assurance in radiotherapy of breast cancer--variability in planning target volume delineation. *Acta Oncol*, **40**, 50-5.
- Purdy, J. A. (2004) Current ICRU definitions of volumes: Limitations and future directions. *Semin Radiat Oncol*, **14**, 27-40.
- Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pedersen, O. F., Peslin, R. and Yernault, J. C. (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*, **16**, 5-40.
- Quinn, A. M. (2002) CyberKnife: a robotic radiosurgery system. *Clin J Oncol Nurs*, **6**, 149, 156.
- Ramsey, C. R., Cordrey, I. L. and Oliver, A. L. (1999a) A comparison of beam characteristics for gated and nongated clinical x-ray beams. *Med Phys*, **26**, 2086-91.
- Ramsey, C. R., Scaperoth, D., Arwood, D. and Oliver, A. L. (1999b) Clinical efficacy of respiratory gated conformal radiation therapy. *Med Dosim*, **24**, 115-9.
- Remeijer, P., Rasch, C., Lebesque, J. V. and van Herk, M. (2002) Margins for translational and rotational uncertainties: a probability-based approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **53**, 464-74.
- Remontet, L., Esteve, J., Bouvier, A. M., Grosclaude, P., Launoy, G., Menegoz, F., Exbrayat, C., Tretare, B., Carli, P. M., Guizard, A. V., Troussard, X., Bercelli, P., Colonna, M., Halna, J. M., Hedelin, G., Mace-Lesec'h, J., Peng, J., Buemi, A., Velten, M., Jougla, E., Arveux, P., Le Bodic, L., Michel, E., Sauvage, M., Schvartz, C. and Faivre, J. (2003) Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique*, **51**, 3-30.
- Remouchamps, V. M., Letts, N., Vicini, F. A., Sharpe, M. B., Kestin, L. L., Chen, P. Y., Martinez, A. A. and Wong, J. W. (2003a) Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **56**, 704-15.
- Remouchamps, V. M., Letts, N., Yan, D., Vicini, F. A., Moreau, M., Zielinski, J. A., Liang, J., Kestin, L. L., Martinez, A. A. and Wong, J. W. (2003b) Three-dimensional evaluation of intra- and interfraction immobilization of lung and chest wall using active breathing control: a reproducibility study with breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **57**, 968-78.
- Remouchamps, V. M., Vicini, F. A., Sharpe, M. B., Kestin, L. L., Martinez, A. A. and Wong, J. W. (2003c) Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **55**, 392-406.
- Rengan, R., Rosenzweig, K. E., Venkatraman, E., Koutcher, L. A., Fox, J. L., Nayak, R., Amols, H., Yorke, E., Jackson, A., Ling, C. C. and Leibel, S. A. (2004) Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **60**, 741-7.
- Reyes Aguirre, M. A. (2005) Respiratory Motion Compensation in Emission Tomography [Thèse de Sciences]. *Université de Nice - Sophia Antipolis*, 204.

- Richard, J.-B. (2005) Dosimétrie 4D : Recalage d'images CT pour la prise en compte des mouvements respiratoires en Radiothérapie [Rapport de Stage - Master Recherche M2].
- Rietzel, E. and Chen, G. T. (2006) Improving retrospective sorting of 4D computed tomography data. *Med Phys*, **33**, 377-379.
- Rietzel, E., Chen, G. T., Choi, N. C. and Willet, C. G. (2005a) Four-dimensional image-based treatment planning: Target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **61**, 1535-50.
- Rietzel, E., Pan, T. and Chen, G. T. (2005b) Four-dimensional computed tomography: Image formation and clinical protocol. *Med Phys*, **32**, 874-89.
- Rosenwald, J. C., Gaboriaud, G. and Pontvert, D. (1999) [Conformal radiotherapy: principles and classification]. *Cancer Radiother*, **3**, 367-77.
- Rosenzweig, K. E., Hanley, J., Mah, D., Mageras, G., Hunt, M., Toner, S., Burman, C., Ling, C. C., Mychalczak, B., Fuks, Z. and Leibel, S. A. (2000) The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **48**, 81-7.
- Ross, C. S., Hussey, D. H., Pennington, E. C., Stanford, W. and Doornbos, J. F. (1990) Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **18**, 671-7.
- Sarrut, D., Boldea, V., Ayadi, M., Badel, J. N., Ginestet, C., Clippe, S. and Carrie, C. (2005) Nonrigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **61**, 594-607.
- Sasco, A. J. (2001) Epidemiology of breast cancer: an environmental disease? *Apmis*, **109**, 321-32.
- Schwartz, L. H., Richaud, J., Buffat, L., Touboul, E. and Schlienger, M. (1994) Kidney mobility during respiration. *Radiother Oncol*, **32**, 84-6.
- Schweikard, A., Glosser, G., Bodduluri, M., Murphy, M. J. and Adler, J. R. (2000) Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. *Comput Aided Surg*, **5**, 263-77.
- Schweikard, A., Shiomi, H. and Adler, J. (2004) Respiration tracking in radiosurgery. *Med Phys*, **31**, 2738-41.
- Senan, S., De Ruysscher, D., Giraud, P., Mirimanoff, R. and Budach, V. (2004) Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*, **71**, 139-46.
- Seppenwoolde, Y., Lebesque, J. V., de Jaeger, K., Belderbos, J. S., Boersma, L. J., Schilstra, C., Henning, G. T., Hayman, J. A., Martel, M. K. and Ten Haken, R. K. (2003) Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **55**, 724-35.
- Seppenwoolde, Y., Shirato, H., Kitamura, K., Shimizu, S., van Herk, M., Lebesque, J. V. and Miyasaka, K. (2002) Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **53**, 822-34.
- Shen, S., Duan, J., Fiveash, J. B., Brezovich, I. A., Plant, B. A., Spencer, S. A., Popple, R. A., Pareek, P. N. and Bonner, J. A. (2003) Validation of target volume and position in respiratory gated CT planning and treatment. *Med Phys*, **30**, 3196-205.
- Shih, H. A., Jiang, S. B., Aljarrah, K. M., Doppke, K. P. and Choi, N. C. (2004) Internal target volume determined with expansion margins beyond composite gross tumor

- volume in three-dimensional conformal radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **60**, 613-22.
- Shimizu, S., Shirato, H., Kitamura, K., Shinohara, N., Harabayashi, T., Tsukamoto, T., Koyanagi, T. and Miyasaka, K. (2000) Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **48**, 1591-7.
- Shimizu, S., Shirato, H., Ogura, S., Akita-Dosaka, H., Kitamura, K., Nishioka, T., Kagei, K., Nishimura, M. and Miyasaka, K. (2001) Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**, 304-10.
- Shimizu, S., Shirato, H., Xo, B., Kagei, K., Nishioka, T., Hashimoto, S., Tsuchiya, K., Aoyama, H. and Miyasaka, K. (1999) Three-dimensional movement of a liver tumor detected by high-speed magnetic resonance imaging. *Radiother Oncol*, **50**, 367-70.
- Shirato, H., Oita, M., Fujita, K., Watanabe, Y. and Miyasaka, K. (2004a) Feasibility of synchronization of real-time tumor-tracking radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy from viewpoint of excessive dose from fluoroscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **60**, 335-41.
- Shirato, H., Seppenwoolde, Y., Kitamura, K., Onimura, R. and Shimizu, S. (2004b) Intrafractional tumor motion: Lung and liver. *Semin Radiat Oncol*, **14**, 10-8.
- Shirato, H., Shimizu, S., Kunieda, T., Kitamura, K., van Herk, M., Kagei, K., Nishioka, T., Hashimoto, S., Fujita, K., Aoyama, H., Tsuchiya, K., Kudo, K. and Miyasaka, K. (2000) Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **48**, 1187-95.
- Sibley, G. S., Mundt, A. J., Shapiro, C., Jacobs, R., Chen, G., Weichselbaum, R. and Vijayakumar, S. (1995) The treatment of stage III nonsmall cell lung cancer using high dose conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **33**, 1001-7.
- Simon, L., Giraud, P. and Rosenwald, J.-C. (2004a) In *43èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale*. Montpellier - France.
- Simon, L., Giraud, P., Servois, V. and Rosenwald, J. C. (2005) Lung volume assessment for a cross-comparison of two breathing-adapted techniques in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **63**, 602-9.
- Simon, L., Giraud, P., Servois, V. and Rosenwald, J.-C. (2004b) In *ESTRO 23* Amsterdam - The Netherlands.
- Sixel, K. E., Aznar, M. C. and Ung, Y. C. (2001) Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **49**, 199-204.
- Sixel, K. E., Ruschin, M., Tirona, R. and Cheung, P. C. (2003) Digital fluoroscopy to quantify lung tumor motion: potential for patient-specific planning target volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **57**, 717-23.
- Starkschall, G., Forster, K. M., Kitamura, K., Cardenas, A., Tucker, S. L. and Stevens, C. W. (2004) Correlation of gross tumor volume excursion with potential benefits of respiratory gating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **60**, 1291-7.
- Stevens, C. W., Munden, R. F., Forster, K. M., Kelly, J. F., Liao, Z., Starkschall, G., Tucker, S. and Komaki, R. (2001) Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**, 62-8.
- Stroom, J. C. (2000) Safety margins for geometrical Uncertainties in radiotherapy [Thesis]. *Departement of Radiotherapy - Daniel den Hoed Cancer Center*.

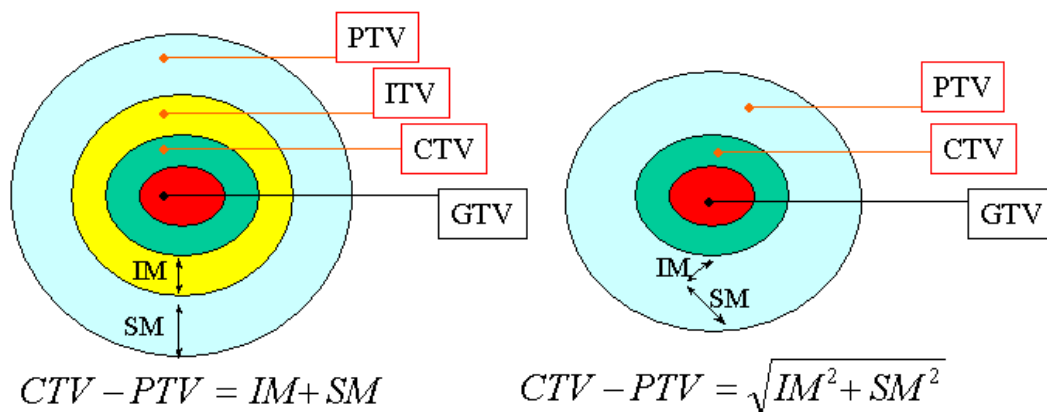
- Stroom, J. C., de Boer, H. C., Huizenga, H. and Visser, A. G. (1999) Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **43**, 905-19.
- Suramo, I., Paivansalo, M. and Myllyla, V. (1984) Cranio-caudal movements of the liver, pancreas and kidneys in respiration. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, **25**, 129-31.
- Tada, T., Minakuchi, K., Fujioka, T., Sakurai, M., Koda, M., Kawase, I., Nakajima, T., Nishioka, M., Tonai, T. and Kozuka, T. (1998) Lung cancer: intermittent irradiation synchronized with respiratory motion--results of a pilot study. *Radiology*, **207**, 779-83.
- Ten Haken, R. K., Balter, J. M., Marsh, L. H., Robertson, J. M. and Lawrence, T. S. (1997) Potential benefits of eliminating planning target volume expansions for patient breathing in the treatment of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **38**, 613-7.
- Ten Haken, R. K., Forman, J. D., Heimburger, D. K., Gerhardtsson, A., McShan, D. L., Perez-Tamayo, C., Schoepel, S. L. and Lichter, A. S. (1991) Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **20**, 1317-24.
- Tiddens, H. A., Hofhuis, W., Bogaard, J. M., Hop, W. C., de Bruin, H., Willems, L. N. and de Jongste, J. C. (1999) Compliance, hysteresis, and collapsibility of human small airways. *Am J Respir Crit Care Med*, **160**, 1110-8.
- Tinger, A., Michalski, J. M., Cheng, A., Low, D. A., Zhu, R., Bosch, W. R., Purdy, J. A. and Perez, C. A. (1998) A critical evaluation of the planning target volume for 3-D conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **42**, 213-21.
- Tsiakalos, M. F., Theodorou, K., Kappas, C., Zefkili, S. and Rosenwold, J. C. (2004) Analysis of the penumbra enlargement in lung versus the quality index of photon beams: a methodology to check the dose calculation algorithm. *Med Phys*, **31**, 943-9.
- Tsougos, I., Mavroidis, P., Theodorou, K., Rajala, J., Pitkanen, M. A., Holli, K., Ojala, A. T., Hyodynmaa, S., Jarvenpaa, R., Lind, B. K. and Kappas, C. (2006) Clinical validation of the LKB model and parameter sets for predicting radiation-induced pneumonitis from breast cancer radiotherapy. *Phys Med Biol*, **51**, L1-9.
- Tsunashima, Y., Sakae, T., Shioyama, Y., Kagei, K., Terunuma, T., Nohtomi, A. and Akine, Y. (2004) Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion in gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **60**, 951-8.
- Tubiana, M., Dutreix, J., Dutreix, A. and Jockey, P. (1963) *Bases physiques de la radiothérapie et de la radiobiologie.*, Masson.
- Turney, S. Z. and Blumenfeld, W. (1973) Heated Fleisch pneumotachometer: a calibration procedure. *J Appl Physiol*, **34**, 117-21.
- Underberg, R. W., Lagerwaard, F. J., Cuijpers, J. P., Slotman, B. J., van Sornsen de Koste, J. R. and Senan, S. (2004) Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **60**, 1283-90.
- Underberg, R. W., Lagerwaard, F. J., Slotman, B. J., Cuijpers, J. P. and Senan, S. (2005a) Benefit of respiration-gated stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer: An analysis of 4DCT datasets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **62**, 554-60.
- Underberg, R. W., Lagerwaard, F. J., Slotman, B. J., Cuijpers, J. P. and Senan, S. (2005b) Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **63**, 253-60.
- Unkelbach, J. and Oelfke, U. (2005) Incorporating organ movements in IMRT treatment planning for prostate cancer: minimizing uncertainties in the inverse planning process. *Med Phys*, **32**, 2471-83.

- Van de Steene, J., Van den Heuvel, F., Bel, A., Verellen, D., De Mey, J., Noppen, M., De Beukeleer, M. and Storme, G. (1998) Electronic portal imaging with on-line correction of setup error in thoracic irradiation: clinical evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **40**, 967-76.
- Van Herk, M. (2004) Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, **14**, 52-64.
- van Herk, M., Remeijer, P. and Lebesque, J. V. (2002) Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **52**, 1407-22.
- van Sornsens de Koste, J. R., Lagerwaard, F. J., Nijssen-Visser, M. R., Graveland, W. J. and Senan, S. (2003) Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors: a 3D analysis of data generated from multiple CT scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **56**, 348-54.
- van Sornsens De Koste, J. R., Senan, S., Underberg, R. W., Oei, S. S., Elshove, D., Slotman, B. J. and Lagerwaard, F. J. (2005) Use of CD-ROM-based tool for analyzing contouring variations in involved-field radiotherapy for Stage III NSCLC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **63**, 334-9.
- Vanuytsel, L. J., Vansteenkiste, J. F., Stroobants, S. G., De Leyn, P. R., De Wever, W., Verbeken, E. K., Gatti, G. G., Huyskens, D. P. and Kutcher, G. J. (2000) The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, **55**, 317-24.
- Vedam, S. S., Keall, P. J., Kini, V. R. and Mohan, R. (2001) Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys*, **28**, 2139-46.
- Vedam, S. S., Keall, P. J., Kini, V. R., Mostafavi, H., Shukla, H. P. and Mohan, R. (2003a) Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Phys Med Biol*, **48**, 45-62.
- Vedam, S. S., Kini, V. R., Keall, P. J., Ramakrishnan, V., Mostafavi, H. and Mohan, R. (2003b) Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker. *Med Phys*, **30**, 505-13.
- Verhey, L. J. (1995) Immobilizing and Positioning Patients for Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, **5**, 100-114.
- Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M. and Marubini, E. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, **347**, 1227-32.
- Wade, O. L. (1954) Movements of the thoracic cage and diaphragm in respiration. *J Physiol*, **124**, 193-212.
- Wagman, R., Yorke, E., Ford, E., Giraud, P., Mageras, G., Minsky, B. and Rosenzweig, K. (2003) Respiratory gating for liver tumors: use in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **55**, 659-68.
- Weiss, P. H., Baker, J. M. and Potchen, E. J. (1972) Assessment of hepatic respiratory excursion. *J Nucl Med*, **13**, 758-9.
- Willett, C. G., Linggood, R. M., Stracher, M. A., Goitein, M., Doppke, K., Kushner, D. C., Morris, T., Pardy, J. and Carroll, R. (1987) The effect of the respiratory cycle on mediastinal and lung dimensions in Hodgkin's disease. Implications for radiotherapy gated to respiration. *Cancer*, **60**, 1232-7.
- Willner, J., Baier, K., Caragiani, E., Tschammler, A. and Flentje, M. (2002) Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **52**, 382-9.

- Wilson, E. M., Williams, F. J., Lyn, B. E., Wong, J. W. and Aird, E. G. (2003) Validation of active breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **57**, 864-74.
- Wink, N. M., Panknin, C. and Solberg, T. D. (2006) Phase versus amplitude sorting of 4D-CT data. *J Appl Clin Med Phys*, **7**, 77-85.
- Wong, J. W., Sharpe, M. B., Jaffray, D. A., Kini, V. R., Robertson, J. M., Stromberg, J. S. and Martinez, A. A. (1999) The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **44**, 911-9.
- Xing, L., Crooks, S., Li, J. G., Ozhasoglu, C., Chen, Y., Metha, V., Goffinet, D., Beavis, A. and Boyer, A. (2000) Incorporating respiratory motion into the design of intensity maps in IMRT treatment of breast cancer [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **48**, 199.
- Yan, D., Ziaja, E., Jaffray, D., Wong, J., Brabbins, D., Vicini, F. and Martinez, A. (1998) The use of adaptive radiation therapy to reduce setup error: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **41**, 715-20.
- Yorke, E. D., Wang, L., Rosenzweig, K. E., Mah, D., Paoli, J. B. and Chui, C. S. (2002) Evaluation of deep inspiration breath-hold lung treatment plans with Monte Carlo dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **53**, 1058-70.
- Zhang, T., Keller, H., O'Brien, M. J., Mackie, T. R. and Paliwal, B. (2003) Application of the spirometer in respiratory gated radiotherapy. *Med Phys*, **30**, 3165-71.

ANNEXE 1 : Les volumes définis par le rapport ICRU 62

Le rapport ICRU 62 définit les différents volumes à utiliser pour une bonne pratique en radiothérapie afin de prendre en compte les différentes incertitudes.



Différentes marges autour du CTV mènent au PTV. Attention les marges IM et SM peuvent être ajoutées géométriquement (gauche) mais l'ICRU recommande plutôt une addition quadratique (droite) car l'addition géométrique mène à définir des volumes de PTV trop importants.

- **GTV** (Gross Tumor Volume) : volume cible macroscopique. Tumeur visible par imagerie ou palpation.
- **CTV** (Clinical Target Volume) : volume cible clinique. Volume contenant le GTV et les extensions microscopiques invisibles ou *zones suspectées*.
- **ITV** (Internal Target Volume) : volume cible interne. Volume contenant le CTV, plus une marge interne prenant en compte les mouvements internes des organes : respiration, pulsation cardiaque, remplissage de la vessie, du rectum (internal margin ou **IM**). L'ITV est un concept nouveau introduit par le rapport ICRU 62 et qui n'apparaissait pas dans la précédente version (ICRU 50).
- **PTV** (Planning Target Volume) : volume cible planifié. Volume contenant l'ITV, plus une marge prenant en compte les erreurs de positionnement (set-up margin ou **SM**).
- **PRV** (Planning organ at Risk Volume) : volume planifié de l'organe à risque. Volume contenant un organe à risque, plus les marges IM et SM.
- **Volume traité**. Volume recevant une dose d'irradiation considérée comme importante pour le traitement ou la palliation. Plus clairement, c'est le volume contenu dans l'isodose correspondante à la dose minimum requise au PTV (exemple : 95%).

- **Index de conformité** : Rapport du Volume traité divisé par PTV. Cet index vaut 1 si la distribution de dose est idéale et augmente quand le PTV est difficile à irradier (forme complexe, ...).
- **Volume irradié** : Volume recevant une dose d'irradiation considérée comme importante pour la tolérance des tissus sains. Ce peut être l'isodose 50%.

ANNEXE 2 : Protocole STIC RAR (Extraits)

Le lecteur trouvera ici des extraits du protocole : « Programme de Soutien Des Innovations Diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses - Année 2003 » remis au ministère.

TITRE

Radiothérapie Asservie à la Respiration (RAR) : évaluation de la qualité balistique, prévention des séquelles après radiothérapie, évaluation médico-économique.

PATHOLOGIES

Localisations tumorales mobiles avec la respiration : cancer broncho-pulmonaire (2/3) et cancer mammaire (1/3). Un simple enregistrement des données cliniques sera proposé pour les centres souhaitant utiliser la RAR pour traiter des cancers du foie. Ces patients ne seront pas comptabilisés et analysés dans l'étude médico-économique.

OBJECTIFS

Développer et harmoniser les techniques d'asservissement respiratoire (AR) par la mise en œuvre d'un programme d'assurance qualité. Effectuer une évaluation médico-économique de la radiothérapie conformationnelle avec AR en mesurant les coûts et l'efficacité thérapeutique de cette technique et en les comparant à ceux de la radiothérapie conformationnelle sans RAR.

METHODOLOGIE

Etude prospective comparative

CRITERES D'INCLUSION

Carcinome non à petites cellules histologiquement prouvé, opéré ou non opéré du poumon et nécessitant une irradiation à visée curative. Les antécédents de chirurgie thoracique pour d'autres lésions sont acceptés. Carcinome histologiquement prouvé du sein et nécessitant une irradiation du sein seul à visée curative. Absence de contre-indication à une irradiation thoraco-médiastinale. Etat général satisfaisant (< 3 selon l'échelle de l'OMS). Association avec chimiothérapie, notamment concomitante, autorisée. VEMS > 1 litre sur les EFR initiales pour les patients irradiés avec une technique classique.

CRITERES DE NON INCLUSION

Altération importante de l'état général (indice OMS ≥ 3). Carcinome sans preuve histologique ou s'accompagnant d'un syndrome cave supérieur ou d'un épanchement péricardique important. Contre-indication à une irradiation à visée curative (irradiation antérieure, impossibilité de maintenir la position de traitement). Impossibilité de suivi correct (pour raison sociale, familiale, géographique...). VEMS < 1 litre sur les EFR initiales pour les patients irradiés avec une technique classique.

DESCRIPTION SUCCINCTE DU DEROULEMENT DU PROTOCOLE

Lettre d'information

Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR).

1/ Pour les patients traités par RAR :

Apprentissage de la technique d'asservissement respiratoire. L'inclusion définitive des patients dans le groupe RAR ne se fera qu'à l'issue de cette période d'apprentissage (les patients exclus ne pourront pas être inclus dans le bras « témoin »).

Scanner en position de traitement avec asservissement respiratoire : deux acquisitions en inspiration et une acquisition en respiration libre. Mise en place des marges de sécurité tenant compte de la variabilité intra-RAR.

2/ Pour les patients « témoins » :

Repérage au simulateur selon technique de chaque centre.

Scanner en position de traitement en respiration libre.

Mise en place des marges de sécurité habituelles.

3/ Pour tous les patients :

Dosimétrie prévisionnelle : détermination des volumes cibles selon ICRU, calcul de la dose moyenne, minimum, maximum, D_{95} et D_{05} dans les GTV, CTV et PTV. Calcul des V_{20} , V_{25} , V_{37} et de la dose moyenne pulmonaire, du V_{40} cardiaque, des V_{50} , L_{50} , L_{60} , de la dose moyenne et maximum oesophagienne.

Mesure de la compliance, du temps et des moyens nécessaires à une RAR et à une irradiation sans AR.

Contrôle par imagerie de faisceau

Suivi des patients :

Examen clinique à 3, 6, 12, 18 et 24 mois.

Pour les cancers du sein : EFR à 6, 12 et 24 mois ; mammographie(s) (échographie facultative) et TDM thoracique à 12 et 24 mois.

Pour les cancers du poumon : EFR à 3, 6, 12, 18 et 24 mois ; TDM thoracique à 3, 6, 12, 18 et 24 mois.

Repérage des épisodes de soins induits par le traitement

CRITERES D'EVALUATION

Critères d'efficacité clinique :

EFR (notamment CPT par pléthysmographie et DLCO)

taux de pneumopathies radiques grade >2, toxicité aiguë évaluée par la classification du RTOG, toxicité tardive (œsophage, poumon, cœur) évaluée par la classification SOMA LENT.

patients « supplémentaires » traités avec cette technique et n'ayant pu être traités avec des techniques conventionnelles compte tenu de leur capacité respiratoire, paramètres dosimétriques (calcul des V_{20} , V_{25} , V_{37} et de la dose moyenne pulmonaire, du V_{40} cardiaque, des V_{50} , L_{50} , L_{60} , de la dose moyenne et maximum oesophagienne)

contrôle local (critères RECIST), survie sans récurrence, survie globale

critères dosimétriques : dose moyenne, minimum, maximum, D_{95} et D_{05} dans les GTV, CTV et PTV.

critères de satisfaction des patients, des techniciens et des médecins selon les techniques d'irradiation.

Coûts :

coûts de production du traitement de radiothérapie (directs médicaux et non médicaux)

coûts ultérieurs induits

dépenses des financeurs

NOMBRE DE CENTRES ESTIMES

20 services ou départements de radiothérapie des Centres de Lutte Contre le Cancer (13), de Centres Hospitalo-Universitaires (6) et d'établissements publics et privés à but non lucratif (1).

Parmi ces 20 centres : 8 centres « référents » participeront à l'évaluation médico-économique complète [Institut Curie (Paris), APHP HEGP (Paris), CLCC Bordeaux, Lille, Lyon, CHU Besançon, HCL (Lyon Sud), Institut Sainte Catherine (Avignon)] ; et les 12 autres centres ne participeront qu'à l'évaluation clinique [APHP Salpêtrière et Saint Louis (Paris), CHU Bordeaux, CLCC Reims, Montpellier, Nancy, Toulouse, Caen, Rouen, Nantes, Nice, IGR (Villejuif)].

NOMBRE DE PATIENTS ATTENDUS

560 patients en 2 ans dans le groupe RAR, autant dans le groupe témoin, soit 1120 patients au total.

Les centres « référents » incluront 40 patients par groupe et par centre sur 2 ans, les autres centres incluront 20 patients par groupe et par centre sur 2 ans.

L'analyse médico-économique portera sur l'analyse des patients inclus dans les centres « référents » soit 320 patients par bras.

DUREE DE L'ETUDE

Période d'inclusion : 2 ans

Période de suivi : 2 ans après l'inclusion du dernier patient

PROGRAMME D'ASSURANCE QUALITE

Les 20 institutions développeront des procédures communes pour harmoniser un programme assurance qualité et l'ensemble des contrôles de qualité nécessaire au cours des diverses étapes des techniques d'asservissement respiratoire.

Constitution d'un groupe « assurance-qualité » piloté par Mr Jean-Claude Rosenwald, Chef du service de Physique Médicale de l'Institut Curie.

Organisation de sessions de formation comprenant des réunions communes et des visites sur sites pour les centres débutant la RAR.

ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE

De type analyse coût-efficacité (critère principal d'efficacité : amélioration de la tolérance induite par la radiothérapie sur le poumon évaluée sur les EFR).

L'analyse médico-économique ne sera effectuée que dans les centres « référents ».

Les données cliniques seront centralisées à l'Institut Curie et les données de coûts au GRESAC - Centre Léon Bérard.

REPARTITION FINANCIERE

105 000 Euros par an pour les centres « référents » et 50 000 Euros par ans pour les autres centres. Ces sommes incluent le temps de travail, les consommables, le recueil des données cliniques et économiques.

Pour la conduite du projet (coordination, élaboration des questionnaires cliniques et économiques, centralisation des données, analyse des données etc.), une somme de 65 000 Euros par an environ est demandée pour chaque centre coordonnateur (GRESAC et Institut Curie).

Pour l'ensemble des 20 centres participants, le coût total du projet est estimé à 3,16 Millions d'Euros.

COORDONNATEURS

Coordonnateur du projet clinique : Docteur Philippe GIRAUD - Département d'Oncologie Radiothérapie - Institut Curie - 26, rue d'Ulm - 75005 Paris

**Coordonnatrices du projet médico-économique : Professeur Marie-Odile
CARRERE - Madame Elodie HASLÉ – GRESAC - Centre Léon Bérard - 28, rue
Laennec - 69008 Lyon**

RESUME ET MOTIVATION DU CHOIX

✓ Résumé :

En réponse à l'appel d'offres de la Direction des Hôpitaux, dans le cadre du programme de soutien des innovations thérapeutiques coûteuses, vingt services ou départements de radiothérapie des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), de Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) et d'un établissement privé à but non lucratif (PSPH) ont été retenus pour évaluer la radiothérapie asservie à la respiration (RAR) des cancers broncho-pulmonaires et mammaires.

Cette technique innovante représente un progrès important pour le traitement des tumeurs mobiles avec la respiration. La RAR permet de mieux adapter les champs d'irradiation à la tumeur et ainsi de protéger certains organes critiques (le poumon, le cœur...). Il s'agit d'un outil d'optimisation des méthodes thérapeutiques complémentaire des autres techniques innovantes actuellement mises en place en radiothérapie (radiothérapie conformationnelle avec et sans modulation d'intensité). Deux principales approches peuvent être actuellement distinguées : soit la respiration du patient est bloquée pendant l'acquisition de l'imagerie préthérapeutique et l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement à un niveau respiratoire donné. Ces techniques commencent à être utilisées en routine dans plusieurs centres dans le monde. Les premiers résultats chez des patients traités pour un cancer du poumon ou un cancer du sein sont très prometteurs. Les objectifs médicaux sont :

- d'améliorer l'index thérapeutique en réduisant les complications (notamment les complications pulmonaires, cardiaques et oesophagiennes) tout en augmentant le contrôle local,
- de réduire et de maîtriser les incertitudes de traitement liées aux mouvements respiratoires,
- de préciser les conditions de réalisation et de diffusion en toute sécurité de la RAR sur les plateaux techniques de radiothérapie.

L'évaluation médico-économique est un versant essentiel du projet. L'accès à la RAR est actuellement limité en France par les coûts en investissement et en personnels mobilisés par la mise en œuvre de cette technique. Les vingt équipes retenues dans ce projet entendent réunir les données nécessaires à une connaissance précise des surcoûts induits par la RAR, étape indispensable à la diffusion large de cette technique.

Pour répondre à ces objectifs, les centres proposent de traiter en 2 ans par une radiothérapie conformationnelle asservie à la respiration, 560 patients atteints de cancers broncho-pulmonaires et de cancers mammaires, localisations représentatives des difficultés rencontrées lors de l'irradiation de cancers mobiles avec la respiration, comparativement à un même nombre de patients traités par une technique de radiothérapie conformationnelle sans RAR.

Le financement proposé consiste en une demande chiffrée indépendante que chaque centre fera en fonction de ses besoins (environ 105 000 Euros par an pour les centres dits « référents » et 50 000 Euros par ans pour les autres centres, ces sommes incluant le temps de travail, les consommables, le recueil des données cliniques et économiques). Pour la conduite du projet (coordination des 20 centres participants, élaboration des

questionnaires cliniques et économiques, centralisation des données recueillies auprès de 640 patients pour l'analyse médico-économique et de 1120 patients pour l'analyse clinique, suivis sur deux ans, analyse des données etc.), une somme de 130 000 Euros par an est demandée, à savoir 65 000 Euros par an pour chaque centre coordonnateur (Institut Curie et GRESAC). Sur le plan médico-économique, le recueil des informations ne se fera que dans les centres dits « référents » [Institut Curie (Paris), APHP HEGP (Paris), CLCC Bordeaux, Lille, Lyon, CHU Besançon, HCL (Lyon Sud), Institut Sainte Catherine (Avignon)]. Pour l'ensemble du projet, le coût total du projet est estimé à 3,16 Millions d'Euros.

✓ **Motivation du choix au regard de son impact sur le système de soin :**

Un grand nombre de tumeurs relevant d'une radiothérapie à visée curative se déplace au cours des mouvements respiratoires : cancers intra-thoraciques et mammaires, tumeurs du foie et de l'abdomen supérieur. Du fait de ces déplacements pendant l'irradiation, le radiothérapeute doit élargir ses marges de sécurité autour du volume cible afin d'assurer une exposition homogène de la tumeur. Par voie de conséquence, la quantité de tissu sain irradié augmente, compromettant la tolérance précoce et tardive de la radiothérapie.

La diffusion des techniques d'asservissement en fonction du cycle respiratoire constitue une priorité afin d'améliorer la qualité et les résultats de la radiothérapie. L'asservissement respiratoire se place dans la continuité du développement de la radiothérapie en conditions conformationnelles, avec ou sans modulation d'intensité des faisceaux. A terme, tous les centres de radiothérapie devront disposer des équipements et de l'expertise nécessaires à une utilisation en routine.

✓ **Données épidémiologiques sur le nombre de malades susceptibles de bénéficier de l'innovation :**

Selon les estimations de l'InVS pour 2000 (in : Rapport de la Commission des Cancers 2003), l'incidence des tumeurs les plus susceptibles de bénéficier d'un asservissement respiratoire de la radiothérapie est :

- cancers bronchiques : 23 000 nouveaux cas par an chez l'homme (2^{ème} cancer), 4 500 chez la femme (en augmentation de 4,36 % par an),
- cancers du sein chez la femme : 42 000 nouveaux cas par an (+ 2,42 % par an),

En 1999, l'Enquête Inter Régimes de l'Assurance Maladie avait estimé à 40 000 par an le nombre d'irradiations d'une tumeur primitive du sein et à 9 500 le nombre d'irradiations de tumeur primitive bronchique.

✓ **Préciser le bénéfice attendu pour le patient du fait de la mise en œuvre de l'innovation :**

L'asservissement de l'irradiation sur les mouvements respiratoires autorise une réduction des marges de sécurité autour des volumes cibles. Les bénéfices attendus sont :

- une irradiation plus homogène du volume cible, entraînant une augmentation de la probabilité de contrôle tumoral,
- une réduction du volume de tissu sain irradié, entraînant une réduction du risque de complication, ouvrant éventuellement la voie à une augmentation de la dose dans le volume cible pour accroître la probabilité de contrôle tumoral.

✓ **Première estimation de l'impact financier potentiel du fait de sa diffusion dans le système de soin :**

Les coûts immédiats engendrés par la RAR sont essentiellement constitués par l'achat du système de RAR (actuellement entre 15 000 et 120 000 Euros par système selon les techniques), les consommables (filtres

antibactériens, pinces-nez) étant négligeables. Les autres coûts, qui seront évalués par l'analyse médico-économique, consistent en dépenses liées à l'augmentation du temps de traitement entraînant une diminution du nombre de patients traités quotidiennement sur un accélérateur linéaire (en moyenne : doublement du temps nécessaire par rapport à une irradiation sans asservissement respiratoire) et à l'augmentation potentielle du nombre de patients traités qui n'auraient pu l'être sans cette technique. Les autres coûts doivent être comparés, d'une part, à la diminution de la morbidité, voire de la mortalité, liées à l'amélioration de la tolérance de la radiothérapie et d'autre part, à l'augmentation potentielle du contrôle tumoral, voire de la survie, consécutives à l'accroissement de la dose totale dans le volume cible.

✓ **Autres motivations du choix :**

- Mise en oeuvre d'un programme multicentrique d'homogénéisation des techniques d'asservissement et des procédures d'assurance qualité commun aux institutions participant à ce projet.
- Approfondissement de la démarche d'assurance de qualité indissociable de la conduite d'irradiation en conditions conformationnelles, avec ou sans modulation d'intensité des faisceaux,
- Acquisition d'une expertise partagée en matière d'asservissement de la radiothérapie sur les mouvements physiologiques des organes, expertise ultérieurement applicable aux mouvements cardiaques ou aux variations de réplétion des organes pelviens.
- Partage de cette expertise et de l'expérience acquise sur cette technique avec les autres centres français dans le cadre de sessions de formation et de visites sur site.

(...)

Objectifs du Projet

Cette étude poursuit deux objectifs :

1 Développer et harmoniser les techniques d'asservissement respiratoire

Ces techniques complexes sont en cours d'acquisition ou de développement (Avignon, Lyon, Paris) dans les centres participant à ce projet. Il convient, à ce stade, d'harmoniser les concepts et les pratiques qui guident l'utilisation de l'asservissement respiratoire. La mise en place d'un programme d'assurance qualité commun à toutes les phases de cette technique et ce quelle que soit la procédure utilisée, est un objectif important qui devrait permettre une diffusion rigoureuse de cette technique sur le territoire français.

2 Effectuer une évaluation médico-économique de ces techniques

L'évaluation médico-économique est de type coût efficacité et comporte de ce fait deux volets. Le premier est la documentation, globale et comparative, des coûts d'utilisation des différentes techniques d'asservissement respiratoire ainsi que les coûts de suivi des patients bénéficiaires (groupe RAR). L'analyse coût-efficacité suppose que ces informations soient rapprochées de celles qui concernent des patients ne bénéficiant pas de l'innovation. La randomisation n'étant pas envisageable dans cette situation, on constituera un groupe témoin composé des patients éligibles à l'innovation mais qui, inclus en début d'étude, notamment par les centres ne disposant pas encore de l'équipement nécessaire, ne pourront pas en bénéficier.

Le second volet concerne les données d'efficacité, liées aux gains attendus en termes de tolérance et plus généralement de morbidité, voire de mortalité. Elles seront observées sur le groupe RAR, ainsi que sur le groupe témoin, puis rapprochées de celles qui sont publiées dans la littérature.

Présentation du Projet

Il s'agit d'une étude multicentrique qui sera réalisée dans 13 Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer (CLCC), 6 Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) référents et 1 Etablissement privé à but non lucratif (PSPH).

Parmi ces 20 centres :

- 8 centres « référents » participeront à l'évaluation médico-économique complète : Institut Curie (Paris), APHP HEGP (Paris), CLCC Bordeaux, Lille, Lyon, CHU Besançon, HCL (Lyon Sud), Institut Sainte Catherine (Avignon)
- Les 12 autres centres ne participeront qu'à l'évaluation clinique : APHP Salpêtrière et Saint Louis (Paris), CHU Bordeaux, CLCC Reims, Montpellier, Nancy, Toulouse, Caen, Rouen, Nantes, Nice, IGR (Villejuif).

1 Patients : critères de sélection

- Les patients seront adressés pour une des pathologies suivantes : cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) et cancer mammaire.
- Les critères d'inclusions des patients sont les suivants :
 - Carcinome non à petites cellules histologiquement prouvé, opéré ou non opéré du poumon et nécessitant une irradiation à visée curative. Les antécédents de chirurgie thoracique pour d'autres lésions sont acceptés.
 - Carcinome histologiquement prouvé du sein et nécessitant une irradiation du sein seul.
 - Irradiation à visée curative.
 - Absence de contre-indication à une irradiation thoraco-médiastinale.
 - Etat général satisfaisant (< 3 selon l'échelle de l'OMS).
 - Association avec une chimiothérapie, notamment concomitante, autorisée
 - Age \geq 18 ans
 - VEMS > 1 litre sur les EFR initiales pour les patients irradiés sans asservissement respiratoire.
- Les critères d'exclusions sont les suivants :
 - Altération importante de l'état général (indice OMS \geq 3).
 - Carcinome sans preuve histologique ou s'accompagnant d'un syndrome cave supérieur ou d'un épanchement péricardique important.
 - Contre-indication à une irradiation à visée curative (irradiation antérieure, impossibilité de maintenir la position de traitement).
 - Impossibilité de suivi correct (pour raison sociale, familiale, géographique...).
 - Age < 18 ans
 - VEMS < 1 litre sur les EFR initiales pour les patients irradiés sans asservissement respiratoire.

Un simple enregistrement des données cliniques sera proposé pour les centres souhaitant utiliser la RAR pour traiter des cancers du foie. Ces patients ne seront pas comptabilisés et analysés dans l'étude médico-économique.

Conformément au paragraphe II.2, les patients seront répartis en deux groupes, selon le mode de traitement : radiothérapie conformationnelle avec asservissement respiratoire (AR) ou radiothérapie conformationnelle sans AR.

2 Méthodes :

2.1 Déroulement du protocole

1) Préparation du traitement :

- Inclusion des patients et remise de la lettre d'information

- Evaluation initiale des fonctions respiratoires par EFR (notamment mesure de la CPT par pléthysmographie et DLCO).

Pour les patients traités par RAR	Pour les patients « témoins »
<ul style="list-style-type: none"> • Apprentissage de la technique d'asservissement respiratoire. Exclusion des patients qui ne peuvent suivre l'asservissement respiratoire (les patients exclus ne pourront pas être inclus dans le bras « témoin »). • Scanner en position de traitement avec AR : deux acquisitions en inspiration (mesure de la variabilité inter-blocage entre les deux acquisitions dans la même phase respiratoire) et une acquisition en respiration libre. Pour le sein, les contours cliniques du sein seront cerclés avec un fil radio opaque par le médecin. • Les modalités d'injection sont laissées au libre choix des investigateurs. Elles doivent être suffisantes pour un contournage de qualité des différentes structures d'intérêt. Au minimum, une injection réalisée lors de l'acquisition en respiration libre est recommandée pour les cancers du poulmon. • Détermination des volumes cibles selon les recommandations de l'ICRU [17, 18]. Des recommandations seront proposées pour le contournage dans le cadre du groupe « assurance-qualité » (notamment sein, œsophage et cœur). • Détermination des marges de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>CBNPC du poulmon :</u> <ul style="list-style-type: none"> - $CTV = GTV + 6 \text{ mm}$ (adénocarcinome) ou $+ 8 \text{ mm}$ (carcinome épidermoïde) ou $+ 5 \text{ mm}$ (autres histologies). - $ITV = CTV + \text{« variabilité intra-RAR »}$ - Set-up margin = $ITV + 2 \text{ mm}$ - Un ou deux PTV peuvent être différenciés selon la technique d'irradiation. ➤ <u>Cancer du sein :</u> <ul style="list-style-type: none"> - CTV : est déterminé à partir des limites cliniques (palpation) matérialisées sur les images scanner par des repères radio-opaques (cerclage de la glande mammaire). Il est défini de la manière suivante : volume obtenu en traçant sur chaque coupe la limite superficielle à 5mm sous la peau, la limite profonde à 5mm en avant de la paroi thoracique, les limites internes et externes perpendiculairement à la paroi thoracique à l'aplomb des limites cliniques cutanées. Ce contournage doit être réalisé sur la totalité des coupes situées entre les limites cliniques supérieure et inférieure. - $ITV = CTV + \text{« variabilité intra-RAR »}$ - Set-up margin = $ITV + 5 \text{ mm}$ <p>Compte tenu de la situation superficielle du</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Repérage au simulateur selon les habitudes de chaque centre. • Scanner en position de traitement en respiration libre. Pour le sein, les contours cliniques du sein seront cerclés avec un fil radio opaque par le médecin. • Les modalités d'injection sont laissées au libre choix des investigateurs. Elles doivent être suffisantes pour un contournage de qualité des différentes structures d'intérêt. Au minimum, une injection réalisée lors de l'acquisition en respiration libre est recommandée pour les cancers du poulmon. • Détermination des volumes cibles selon les recommandations de l'ICRU [17, 18]. Des recommandations seront proposées pour le contournage dans le cadre du groupe « assurance-qualité » (notamment sein, œsophage et cœur). • Détermination des marges de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>CBNPC du poulmon :</u> <ul style="list-style-type: none"> - $CTV = GTV + 6 \text{ mm}$ (adénocarcinome) ou $+ 8 \text{ mm}$ (carcinome épidermoïde) ou $+ 5 \text{ mm}$ (autres histologies). - $ITV = CTV + 3 \text{ mm}$ si lobe supérieur ou moyen - $ITV = CTV + 8 \text{ mm}$ si lobe inférieur - Set-up margin = $ITV + 2 \text{ mm}$ - Un ou deux PTV peuvent être différenciés selon la technique d'irradiation. ➤ <u>Cancer du sein :</u> <ul style="list-style-type: none"> - CTV : est déterminé à partir des limites cliniques (palpation) matérialisées sur les images scanner par des repères radio-opaques (cerclage de la glande mammaire). Il est défini de la manière suivante : volume obtenu en traçant sur chaque coupe la limite superficielle à 5mm sous la peau, la limite profonde à 5mm en avant de la paroi thoracique, les limites internes et externes perpendiculairement à la paroi thoracique à l'aplomb des limites cliniques cutanées. Ce contournage doit être réalisé sur la totalité des coupes situées entre les limites cliniques supérieure et inférieure. - $ITV = CTV + 10 \text{ mm}$ - Set-up margin = $ITV + 5 \text{ mm}$ <p>Compte tenu de la situation superficielle du sein, les volumes cibles internes (ITV) et planifiés (PTV) « sortent » du contour cutané (contours externes). Ces volumes « complets » seront</p>

<p>sein, les volumes cibles internes (ITV) et planifiés (PTV) « sortent » du contour cutané (contours externes). Ces volumes « complets » seront uniquement utilisés pour la balistique des faisceaux d'irradiation. Pour le calcul de la Dmax, min, moy, D₀₅ et D₉₅, seule la partie située à l'intérieur des contours externes sera prise en compte (effacer le volume qui sort du contour externe).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contraintes de dose minimum : correspondent aux valeurs communément admises. Cependant, lorsque ces contraintes ne peuvent pas être respectées, le choix du plan de traitement est laissé libre à chaque centre. Dans ce cas, il est demandé de ne pas modifier les volumes d'intérêt (CTV et marges) mais de relever dans le CRF la dose totale prescrite au point ICRU (point a mi-épaisseur sur l'axe des faisceaux) et les différents paramètres dosimétriques de chaque volume. <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>CBNPC du poulmon :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dose totale : 65-70 Gy dans le PTV avec homogénéité de +7/-5% (ICRU). - Dose par fraction entre 1,8 et 2,2 Gy - Dose maximum à la moelle 45 Gy. - Dose aux poulmons : (volume des 2 poulmons – PTV ou PTV₁) recevant au moins 20 Gy (V₂₀) inférieur à 37% du volume pulmonaire total (V₂₀ < 37%). - Dose à l'œsophage : volume de l'œsophage recevant au moins 50 Gy (V₅₀) inférieur à 35% du volume oesophagien total (V₅₀ < 35%). ➤ <u>Cancer du sein :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dose minimum à la glande mammaire (CTV) : 45 Gy, possibilité d'un boost complémentaire de 10 à 20 Gy sur le lit tumoral selon les habitudes des centres. - Homogénéité dans le CTV : dose dans 95% du CTV comprise entre +7/-5% de la dose prescrite au point ICRU. - Isodose 20 Gy < 2 cm de la paroi ou volume du poulmon homolatéral – PTV recevant au moins 20 Gy (V₂₀) < à 25%. - Dose maximum à la moelle 45 Gy. • Dosimétrie prévisionnelle : calcul de la dose moyenne, minimum, maximum, dose reçue dans 95% (D₉₅) et dans 5% (D₀₅) du GTV, du ou des CTV et PTV. Calcul des V₂₀, V₂₅, V₃₇ et de la dose moyenne pulmonaire, du V₄₀ cardiaque, des V₅₀, L₅₀, L₆₀, de la dose moyenne et maximum oesophagienne. 	<p>uniquement utilisés pour la balistique des faisceaux d'irradiation. Pour le calcul de la Dmax, min, moy, D₀₅ et D₉₅, seule la partie située à l'intérieur des contours externes sera prise en compte (effacer le volume qui sort du contour externe).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contraintes de dose minimum : correspondent aux valeurs communément admises. Cependant, lorsque ces contraintes ne peuvent pas être respectées, le choix du plan de traitement est laissé libre à chaque centre. Dans ce cas, il est demandé de ne pas modifier les volumes d'intérêt (CTV et marges) mais de relever dans le CRF la dose totale prescrite au point ICRU (point a mi-épaisseur sur l'axe des faisceaux) et les différents paramètres dosimétriques de chaque volume. <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>CBNPC du poulmon :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dose totale : 65-70 Gy dans le PTV avec homogénéité de +7/-5% (ICRU) - Dose par fraction entre 1,8 et 2,2 Gy - Dose maximum à la moelle 45 Gy - Dose aux poulmons : (volume des 2 poulmons - PTV ou PTV₁) recevant au moins 20 Gy (V₂₀) inférieur à 37% du volume pulmonaire total (V₂₀ < 37%). - Dose à l'œsophage : volume de l'œsophage recevant au moins 50 Gy (V₅₀) inférieur à 35% du volume oesophagien total (V₅₀ < 35%). ➤ <u>Cancer du sein :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dose minimum à la glande mammaire (CTV) : 45 Gy, possibilité d'un boost complémentaire de 10 à 20 Gy sur le lit tumoral selon les habitudes de chaque centre. - Homogénéité dans le CTV : dose dans 95% du CTV comprise entre +7/-5% de la dose prescrite au point ICRU. - Isodose 20 Gy < 2 cm de la paroi ou volume du poulmon homolatéral – PTV recevant au moins 20 Gy (V₂₀) inférieur à 25%. - Dose maximum à la moelle 45 Gy • Dosimétrie prévisionnelle : calcul de la dose moyenne, minimum, maximum, dose reçue dans 95% (D₉₅) et dose reçue dans 5% (D₀₅) du GTV, du et des CTV et PTV. Calcul des V₂₀, V₂₅, V₃₇ et de la dose moyenne pulmonaire, du V₄₀ cardiaque, des V₅₀, L₅₀, L₆₀, de la dose moyenne et maximum oesophagienne.
---	---

2) Traitement :

- Irradiation avec ou sans AR.

- Des recommandations sur l'utilisation optimales des différents systèmes de RAR seront faites par le groupe « assurance-qualité ». Ces recommandations pourront être différentes selon la localisation tumorale, la localisation anatomique.... D'ors et déjà, il est recommandé pour les techniques avec blocage actif ou volontaire de la respiration que la zone utile de blocage soit aux alentours de 75% de l'inspiration maximale du patient avec une tolérance de ± 100 cc.
- Mesure de la compliance, du temps et des moyens nécessaires à une RAR selon les techniques d'AR utilisées, mesure des mêmes paramètres lors d'une irradiation classique sans AR.
- Contrôle par imagerie de faisceau de la précision et de la reproductibilité du traitement.

3) Suivi du traitement :

- J1 = premier jour de l'irradiation.
- Examen clinique à 3, 6, 12, 18 et 24 mois.
- Radiographie thoracique à 3, 6, 12, 18 et 24 mois.
- EFR (notamment mesure de la CPT par pléthysmographie et DLCO) :
 - Pour les cancers du sein : à 6, 12 et 24 mois
 - Pour les cancers du poumon : à 3, 6, 12, 18 et 24 mois
- TDM thoracique :
 - Pour les cancers du sein : à 12 et 24 mois
 - Pour les cancers du poumon : à 3, 6, 12, 18 et 24 mois
- Mammographie(s) (échographie facultative) pour les cancers du sein : à 12 et 24 mois
- Evaluation de la « satisfaction » du patient et des personnels à la fin du traitement et à 6 mois.
- Bilan d'extension laissé au libre choix des centres (cf. recommandations SOR).

2.2 Critères de jugement

Cinq cent soixante patients seront inclus en 2 ans dans le groupe RAR par les 20 institutions, autant dans le groupe témoin, soit 1120 patients au total. Tous ces patients seront régulièrement évalués selon des moyens et des critères objectifs et standardisés en ce qui concerne l'évaluation clinique.

Le nombre de sujets nécessaire a été évalué par la méthode de Freedman. Dans les études précédentes, le taux de pneumopathies interstitielles (PI) d'origine radique est d'environ 7%. A partir des études publiées de RAR, on peut envisager une réduction du taux de PI de 5%. Pour mettre en évidence une différence de 5% avec une puissance de 90% et un risque α à 5% bilatéral, il est nécessaire d'avoir au moins 320 patients dans chaque groupe (*Freedman LS. Number of subjects in two sample survival studies. Stat in Med 1, 121-129 ; 1982*).

L'évaluation médico-économique portera uniquement sur l'analyse des patients inclus dans les centres « référents » soit 320 patients dans chaque bras (640 patients en tout). Les centres « référents » incluront 40 patients par groupe et par centre sur 2 ans, les autres centres incluront 20 patients par groupe et par centre sur 2 ans, soit un total de 1120 patients au total.

Les patients qui seront exclus du groupe RAR en raison d'une mauvaise compliance seront remplacés. Ils ne pourront pas être inclus dans le groupe « témoin ». De même, les patients dont le plan de traitement ne pourra pas obéir aux contraintes de dose minimum (cf. supra) seront exclus du groupe. Ils seront remplacés par de nouveaux patients. Cependant, ils ne seront pas exclus de l'étude et un report précis de leurs caractéristiques anatomiques, cliniques et dosimétriques sera effectué. Un suivi identique aux autres patients inclus dans un des groupes de l'étude sera, si possible, réalisé pour étudier leur devenir.

1) Les critères d'efficacité clinique :

La tolérance sera un critère majeur évalué selon des paramètres et des échelles communs aux 20 institutions :

- classification du RTOG pour l'évaluation de la toxicité aiguë
- classification SOMA LENT pour l'évaluation de la toxicité tardive (œsophage, poumon, cœur)
- EFR (notamment variations de la CPT évaluée par pléthysmographie et de la DLCO)

- taux de pneumopathies radiques grade >2
- patients « supplémentaires » traités avec cette technique et n'ayant pu être traités avec des techniques conventionnelles compte tenu de leur capacité respiratoire (VEMS < 1 litre).
- des paramètres dosimétriques en fonction de la localisation : calcul des V_{20} (volume de poumon recevant une dose ≥ 20 Gy), V_{25} (volume de poumon recevant une dose ≥ 25 Gy), V_{37} (volume de poumon recevant une dose ≥ 37 Gy) et de la dose moyenne pulmonaire, du V_{40} (volume de cœur recevant une dose ≥ 40 Gy) cardiaque, des V_{50} (volume d'œsophage recevant une dose ≥ 50 Gy), L_{50} (longueur d'œsophage recevant une dose ≥ 50 Gy), L_{60} (longueur d'œsophage recevant une dose ≥ 50 Gy), de la dose moyenne et maximum oesophagienne). La tolérance sera corrélée aux paramètres dosimétriques.

L'efficacité clinique sera également évaluée sur :

- des critères cliniques : le contrôle local (critères RECIST en Annexe 4), la survie sans récurrence, la survie globale.
- des critères dosimétriques : dose moyenne, minimum, maximum, D_{95} et D_{05} dans les GTV, CTV et PTV (GTV , CTV_1 , CTV_2 , PTV_1 , PTV_2).
- Des critères de satisfaction des patients, des techniciens et des médecins selon la technique d'irradiation utilisée.

2) Les coûts :

L'évaluation médico-économique portera uniquement sur l'analyse des patients inclus dans les centres « référents » afin d'homogénéiser le recueil des données médico-économiques et de raccourcir autant que possible les délais d'obtention des résultats de cette évaluation.

On distinguera les coûts du traitement de radiothérapie des coûts ultérieurs induits par le traitement. Pour la radiothérapie, l'asservissement respiratoire nécessite un équipement adapté (système d'asservissement respiratoire par contrôle, actif ou passif, ou par synchronisation respiratoire), un contrôle de qualité très strict (immobilisation du patient, système d'imagerie de faisceau, simulateur avec fluoroscopie) et du temps de travail supplémentaire pour les oncologues radiothérapeutes, les radiophysiciens et les manipulateurs de radiothérapie.

Tous les coûts de production seront évalués, qu'ils soient médicaux (hospitaliers, ambulatoires...) ou non médicaux (transports...). Pour ce qui concerne le financement de ces coûts, on distinguera les dépenses de l'Assurance Maladie de celles des patients.

L'évaluation des coûts de production sera fondée sur le principe de la multiplication des quantités physiques par les coûts unitaires, grâce à une approche de type micro-costing. Cette approche a l'inconvénient d'être coûteuse en temps de recueil de l'information. Cependant, c'est la seule qui permette d'appréhender les véritables surcoûts de production d'une technique par rapport à une autre, contrairement aux approches qui utilisent les systèmes de tarification comme le PMSI.

Ainsi seront recueillies les ressources mobilisées pour chaque patient, en temps de personnel (manipulateur, physicien, radiothérapeute, dosimétriste, radiologue), consommables (contention personnalisée \pm embout buccal et filtre bactérien) et transport. Pour les coûts d'équipement, l'observation sera ciblée sur l'équipement dédié à l'AR. Il s'agit du système d'asservissement respiratoire par contrôle, actif ou passif, ou par synchronisation respiratoire. L'évaluation des coûts afférents aux équipements nécessaires à la radiothérapie conformationnelle (hors AR) sera réalisée à partir des résultats du STIC - RCMI 2001.

2.3 Programme d'assurance qualité commun

Les 20 institutions développeront des procédures communes pour harmoniser un programme assurance qualité et l'ensemble des contrôles de qualité au cours des diverses étapes des techniques d'asservissement respiratoire : intercomparaison et contrôle de qualité des différentes techniques, système de contention des malades, méthode d'acquisition des données anatomiques, définition des marges de sécurité relatives aux mouvements respiratoires résiduels, méthode de contrôle balistique, méthode de calcul et utilisation des histogrammes dose - volume, dosimétrie in vivo (cf. Annexe I). Il permettra également la définition d'un plateau technique optimal pour mettre en œuvre en routine cette technique (éventuellement différents standards seront retenus en fonction de la technique de RAR utilisée).

Un groupe « assurance-qualité » piloté par Mr Jean-Claude Rosenwald, Chef du service de Physique Médicale de l'Institut Curie sera constitué lors de la première réunion préalablement au démarrage de l'évaluation. Ce groupe d'experts rassemblera des physiciens des centres investigateurs ainsi que des médecins et des techniciens volontaires. Il se réunira indépendamment des réunions générales communes à l'ensemble des centres. Les conclusions ainsi que les recommandations de ce groupe seront proposées pour publication dans le journal « Cancer/Radiothérapie » pour une large diffusion aux différents centres français.

Parallèlement au travail de ce groupe, des sessions de formation ainsi que des visites sur sites seront organisées pour les centres qui débutent la RAR. Le Centre Léon Bérard à Lyon (système ABC), l'Institut Sainte Catherine à Avignon (systèmes Dyn'RX et RPM) ainsi que l'Institut Curie (systèmes Dyn'RX et RPM) proposeront des formations pour les centres en cours d'équipement.

Au plan national, si cette technique se développe dans les autres centres français de radiothérapie, les équipes volontaires qui participent à ce projet seront les institutions référentes de formation selon des critères géographiques de proximité et des critères d'équipements.

2.4 Etude médico-économique

Cette étude sera réalisée par le GRESAC (Centre Léon Bérard – Lyon), responsable de l'étude médico-économique du Groupe STIC – RCMi 2001 et en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy, responsable de l'étude médico-économique du Groupe STIC RCMi 2002. Il est à noter que certains résultats du STIC - RCMi 2001 seront utilisés pour l'étude médico-économique proposée dans ce projet.

Les données obtenues seront confrontées à celles de la littérature publiée, notamment pour ce qui concerne les données de tolérance et d'efficacité thérapeutique. Elles serviront à alimenter une analyse de type coût-efficacité, dans laquelle on retiendra comme objectif médical principal le gain en terme de tolérance, analysé du point de vue clinique (diminution de la fibrose pulmonaire radio-induite analysée par des EFR, diminution du taux de pneumopathie interstitielle, patients « supplémentaires » ayant pu être traités grâce à la RAR). L'objectif médical secondaire sera le gain attendu en termes d'augmentation potentielle du contrôle tumoral.

2.5 Retombées attendues

L'analyse des résultats cliniques en termes d'efficacité et de tolérance, la mise en place d'un programme assurance qualité commun, l'évaluation médico-économique devraient permettre d'aider à la diffusion de cette

nouvelle technique dans les divers services de radiothérapie français. Elle permettra également l'acquisition d'une expertise en matière de prise en compte des mouvements physiologiques des organes en cours de traitement. Cette expertise est particulièrement importante dans la démarche d'assurance de qualité indissociable de la conduite d'irradiations en mode conformationnel.

3 Déroulement – organisation :

3.1 Tableau de bord, rapport annuel / final

L'évaluation médico-économique portera sur l'analyse des patients inclus dans les centres « référents » soit 320 patients dans chaque bras (640 patients en tout). Les centres « référents » incluront 40 patients par groupe et par centre sur 2 ans. Les autres centres incluront uniquement pour l'évaluation clinique 20 patients par groupe et par centre sur 2 ans. L'effectif total des patients inclus dans l'étude sera donc de 1120 patients au total au bout de 2 ans. Le recueil des données cliniques et économiques portera sur une période de 2 ans après la fin du traitement de radiothérapie.

3.2 Centralisation des données

Conformément à la méthodologie des projets STIC IMRT 2001 et 2002, les données cliniques et les données de coûts sont recueillies à l'aide de cahiers d'observation séparés. Les données cliniques seront centralisées à l'Institut Curie (Dr P. Giraud, coordonnateur de l'étude clinique) et les données de coûts au Centre Léon Bérard (Pr M.O. CARRERE et Mme E. HASLÉ, coordonnatrices de l'étude médico-économique). Pour ce qui concerne les données de coûts, deux types de recueil seront réalisés, l'un grâce au cahier d'observation économique (personnel, consommables et transport), l'autre à l'aide d'un questionnaire spécifique adressé aux centres investigateurs (équipement spécifique pour la RAR).

4 Atouts du consortium des CRLCC et Hôpitaux

Il s'agit d'une étude comparative, prospective et multicentrique qui sera réalisée dans 20 Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer, CHU et PSPH référents. Les équipes participant au STIC 2003 travaillent déjà, pour la plupart, ensemble sur des projets conjoints, ce qui assure une grande cohérence de cette recherche au plan national.

4.1 Sélection des équipes

L'environnement nécessaire pour la mise en place de cette technique doit la faire réserver, dans un premier temps, à des établissements disposant d'un plateau technique suffisant et à une maîtrise des procédures d'assurance de qualité. En conséquence, le plateau technique de radiothérapie des centres demandeurs répond aux normes du niveau 3 des recommandations de la Société Française de Radiothérapie-Oncologie (SFRO) et de la Société Française de Physique Médicale (SFPM).

L'évaluation conduite par ces centres référents doit fournir les informations nécessaires à une diffusion secondaire plus large de la RAR, accompagnant une remise à niveau technologique et humaine.

4.2 Expérience 2000-2003

La RAR est apparue en France à la fin des années 90, parallèlement au développement de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et avec modulation d'intensité. Elle est d'ores et déjà utilisée dans trois centres Français (Avignon, Lyon et Paris). Les autres centres sont, ou seront dans le courant de l'année 2003-2004, opérationnels pour débiter les traitements par RAR.

4.3 Equipements nécessaires

La RAR pour être réalisée nécessite un équipement adapté : linac et scanner couplés avec l'un des dispositifs de RAR décrits plus haut : un système de contrôle actif de la respiration (type ABC), un système de contrôle passif de la respiration (type DIBH) ou un système de synchronisation respiratoire (type RPM), contrôle de qualité très strict : immobilisation du patient, dosimétrie *in vitro* et *in vivo*, imagerie de contrôle balistique, imagerie portale performante en réseau. Le groupe « assurance qualité » précisera en outre, selon les systèmes de RAR utilisés, le plateau technique optimal.

Aspects éthiques et réglementaires

1 Information au patient

Ce projet n'étant pas une recherche clinique au sens de la Loi Huriet, le consentement avec document signé n'est pas obligatoire. L'investigateur doit, au cours d'un entretien individuel, donner des explications compréhensibles et loyales au patient, lui expliquer les avantages et inconvénients du traitement, son rapport bénéfice/risque, ainsi que les éventuelles alternatives de prise en charge. Une lettre d'information sera remise à chaque patient, l'informant de l'objectif de cette étude, de son déroulement et de sa durée.

2 Confidentialité

L'investigateur de chaque centre doit veiller à ce que la confidentialité de chaque patient soit strictement respectée au cours de l'étude. Sur tous les documents (y compris les cahiers d'observation) utilisés pour l'étude, les patients ne seront mentionnés que par un code d'identification connu des seuls investigateurs. Les coordonnateurs de l'étude clinique et médico-économique recevront des cahiers d'observation anonymisés. L'investigateur de chaque centre devra tenir un registre indépendant où figureront le code des patients, leurs noms, date de naissance et adresse. Ces documents sont tenus comme strictement confidentiels. Une déclaration à la CNIL est réalisée au préalable.

(...)

ANNEXE 3 : Posters

Les principaux « posters » auxquels j’ai participé durant cette thèse et affichés dans des conférences scientifiques majeures sont exposés ici.

Intérêt d'un fantôme dynamique mimant la respiration pour le contrôle qualité de la Radiothérapie 4D

L. Simon¹, Ph. Giraud¹, J.-Y. Kristner¹, J.-P. Lacomme¹,
V. Servois², A. Mazal¹, M.-G. Saliou¹, J.-C. Rosenwald¹

Départements de Radiothérapie¹ et d'Imagerie²
Institut Curie, Paris, France - 2005

Introduction :

La radiothérapie synchronisée à la respiration (ou radiothérapie 4D) peut réduire l'incertitude liée aux mouvements respiratoires en traitant le patient uniquement à certaines phases de la respiration. Ainsi il est possible de diminuer les marges de sécurité autour du volume cible afin d'augmenter la dose délivrée sans augmenter la toxicité. Pour planifier ce traitement, le scanner à 4 dimensions (4D) fournit des images des différentes phases du cycle respiratoire. Ce travail propose une validation du scanner 4D en utilisant un fantôme programmable mimant les mouvements respiratoires.

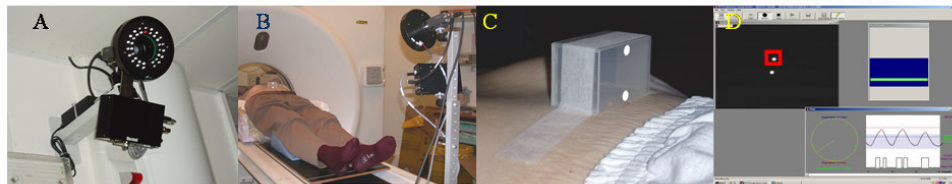


Figure 1 : Système RPM et scanner 4D. La même caméra infrarouge (système RPM) est fixée en salle de traitement (A) et sur la table du scanner (B). Un boîtier posé sur l'abdomen du patient (B et C) sert d'indicateur de la respiration. Ses mouvements sont suivis par la caméra et enregistrés dans un fichier texte (D). La phase du cycle respiratoire varie de 0% à 100% ; les fins d'inspiration et d'expiration correspondent respectivement aux phases 0% et 50%. Dix séries d'images 3D sont reconstruites correspondant à l'état du thorax entre les phases 0% et 90% (par pas de 10%).

Matériel et Méthodes :

Le scanner Lightspeed QX/i (General Electrics Healthcare) associé au système RPM (Varian) permet d'acquérir 10 images par coupe du volume exploré (Figure 1). Les images sont séparées en 10 séries 3D correspondant aux différentes phases du cycle respiratoire. Une balle de ping-pong (Ø 40mm) remplie de résine est insérée dans un cube de liège (équivalent poumon) pour simuler une tumeur pulmonaire. Elle est fixée sur la plate-forme d'un moteur programmable simulant des mouvements respiratoires (Figure 2). Plusieurs acquisitions 3D et 4D scanner du fantôme sont réalisées. Le diamètre et le volume de la balle sur les images sont relevés et comparés aux valeurs réelles. La position de la tumeur est mesurée en relevant ses limites antéro-postérieures apparentes. La précision de la reconstruction est obtenue en comparant ces mesures aux positions programmées (Figure 2).

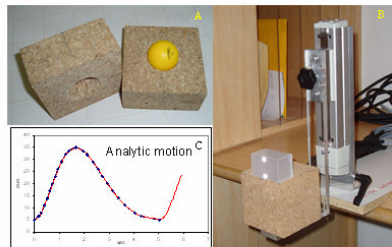


Figure 2 : Fantôme dynamique pour le scanner 4D mimant une tumeur pulmonaire (A). Le fantôme est fixé avec le cube RPM sur la plateforme d'un moteur programmable (B). Le moteur effectue un mouvement cyclique vertical : amplitude 3 cm, période 5 s (C).

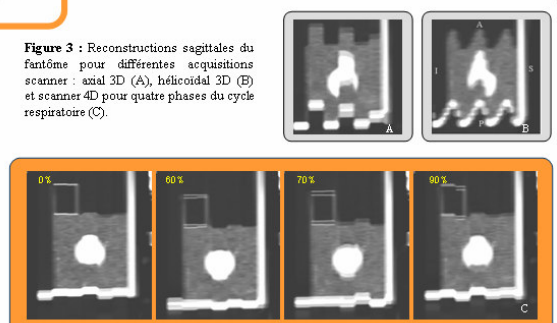
Resultats (1):

Pour une amplitude de 3 cm, les reconstructions sagittales des acquisitions 3D (axiales ou hélicoïdales) de la balle en mouvement sont très dégradées. L'artefact cinétique est sensiblement réduit sur les séries 4D (Figure 3). Le diamètre apparent de la balle est surestimé de seulement 2% sur les séries 4D et de 41% sur les séries 3D.

Resultats (2):

- Le volume de la tumeur est surestimé de 4% (maximum) sur les séries 4D de fin d'expiration et d'inspiration.
- La position absolue de la tumeur est évaluée avec une précision de 0,4 à 2,8 mm selon la phase respiratoire
- La précision du scanner 4D pour un mouvement axial, dépend fortement de l'épaisseur de coupe mais peut atteindre 2,5 mm (Rietzel et al. 2005)

Figure 3 : Reconstructions sagittales du fantôme pour différentes acquisitions scanner : axial 3D (A), hélicoïdal 3D (B) et scanner 4D pour quatre phases du cycle respiratoire (C).



Conclusion : Un fantôme programmable permettant l'assurance qualité de la radiothérapie 4D a été développé. Il a permis de mieux comprendre les artefacts cinétiques des images, et d'évaluer l'erreur induite par le mouvement dans une planification de traitement.

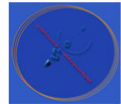
16ème Congrès de la SFRO - 7, 8 et 9 Décembre 2005 – Paris. Ce travail a été récompensé par le « premier prix poster » de la SFRO.

Analyse de la reproduction comparative entre un système de Blocage Volontaire de la Respiration (BVR) et un système de synchronisation respiratoire.

C. Loiseau¹, Ph. Giraud¹, L. Simon¹, M-G. Saliou¹, V. Servois², J-C. Rosenwald¹

Départements de Radiothérapie¹ et d'Imagerie²

Institut Curie, Paris, France - 2005



SFRO
2005

Introduction :

L'optimisation de l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle repose sur une amélioration de la définition des volumes cibles. Cependant, les déplacements internes des organes au cours de la respiration sont responsables d'une incertitude de positionnement importante. De nouvelles techniques de radiothérapie avec asservissement respiratoire (RAR) sont actuellement proposées pour réduire ces incertitudes. L'objectif de ce travail est d'évaluer la reproductibilité de deux de ces techniques de RAR pour les localisations thoraciques et mammaires.

Matériel et Méthodes :

- **2 acquisitions tomographiques (TDM)** en position de traitement successives ont été réalisées au même temps respiratoire : soit en **inspiration maximale bloquée**, soit en **fin d'inspiration libre**. Pour chaque acquisition, les déplacements relatifs de différents repères anatomiques par rapport à un référentiel fixe ont été mesurés dans les 3 directions de l'espace à l'aide du logiciel AdvantageWindows pour certaines coupes TDM.
- 30 patients traités pour un cancer du poumon (CP) ou un cancer du sein (CS) ont été inclus dans l'étude :
 - **16 patients** (8 CS et 10 CP) irradiés avec une technique de blocage volontaire de la respiration (BVR de la société Dyn'R)
 - **14 patients** (7 CS et 7 CP) irradiés avec le système de synchronisation RPM (Varian Medical Systems).
- Les **mesures de déplacement**, pour chaque patient et acquisition, ont été réalisées selon les directions antéro-postérieure (AP), transverse (RL) et supéro-inférieure (SI) et pour les 3 acquisitions TDM (Figure 1).

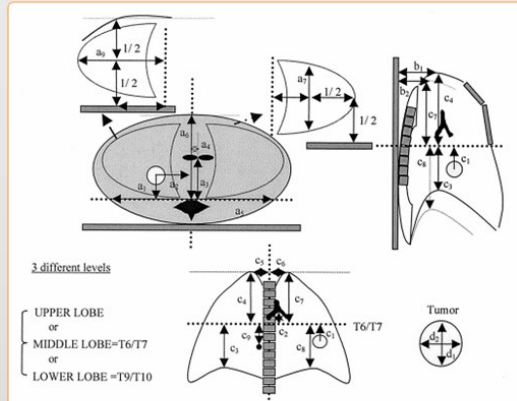


Figure 1. Schéma des mesures effectuées pour chaque patient. Les mesures ont été réalisées sur deux TDM, acquies dans les mêmes conditions, pour chaque protocole.

Resultats :

Vingt-neuf mesures de distance ont été réalisées pour chaque acquisition. La variation intraobservateur était de 1 mm. L'épaisseur des coupes était de 5 mm. La reproductibilité de chaque technique a été évaluée en calculant l'écart entre les deux acquisitions (Figure 2). Une comparaison de ces écarts entre les deux techniques a été effectuée (Figure 3).

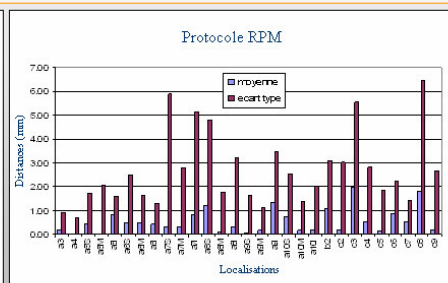
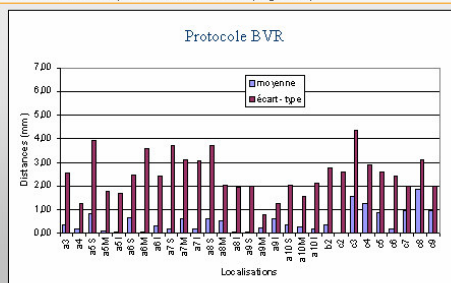


Figure 2. Valeur moyenne, et écart type associé, de la différence de distance (en valeur absolue) entre les deux acquisitions TDM acquies au même temps respiratoire, pour chaque localisation, Figure de gauche : protocole BVR. Figure de droite : protocole RPM.

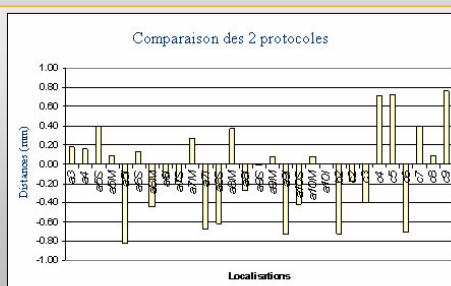


Figure 3. Calcul de la différence BVR - RPM des moyennes (obtenues figure 2) entre les deux protocoles.

• Les **écarts les plus importants** ont été observés dans la direction SI : distances c3 et c8. La valeur maximale de ces distances était, pour un patient, de $4,0 \pm 3,7$ mm pour le RPM et de $2,7 \pm 2,6$ mm pour le BVR.

• Sur l'ensemble des patients et des mesures, la **reproductibilité des deux systèmes était comparable**. Seule la reproductibilité des mouvements latéraux de la partie médiane des poumons était significativement meilleure avec le BVR.

Conclusion : La reproductibilité des deux techniques de RAR étudiées, le BVR et le RPM, a été estimée à partir de la mesure de la position relative des organes intra-thoraciques entre 2 acquisitions TDM successives, asservies au même temps respiratoire. Les résultats montrent une reproductibilité moyenne satisfaisante (<2 mm) et comparable dans les deux cas (différence $<0,8$ mm).



Lung volume as an indicator for reproducibility of Deep Inspiration Breath Hold and Free Breathing gated radiotherapy

L. Simon, Ph. Giraud, V. Servois, J-C. Rosenwald

• Institut Curie, Paris, France

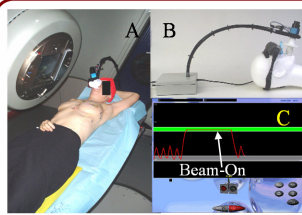


Figure 1: A: The use of Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) radiotherapy in treatment room. B: The SpiroDyn[®] RX[™] system (Dyn'R) consists of a spirometer, a nose-clip and video-glasses for visual monitoring. C: Lung volume variation is measured, starting from the first end-expiration.

The patient is guided with audio instructions and performs DIBH, during both 3D-CT acquisition and treatment (generally 10-45 seconds/beam). The DIBH volume (green line) is chosen during a training session, with a tolerance of 0.2 L for all patients except the first patient we have treated. For this patient (F) tolerance was 0.3 L.

Introduction: Various technical solutions have been proposed to reduce the effects of target motion due to respiration in conformal radiotherapy of intra-thoracic organs (breast, lung). Using lung volume as an indicator, we studied the reproducibility of two approaches for breathing adapted radiotherapy.

Material & Methods: Two techniques are available in our Institute: Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) and Free Breathing Synchronized Radiotherapy (FBSR). Treatment planning is based on adapted 3D or retrospective 4D Computed Tomography (CT) (figures 1 and 2 respectively).

DIBH CT reproducibility: Three 3D-CT were acquired for 11 patients (five men and six women treated for lung and breast cancers): two with DIBH (CT1 and CT2), and one with Free Breathing (FB). Lungs were automatically delineated on all slices (AW, GEMS) using the same window level. The lung volume was automatically derived. Two of these patients (F-G) had only one lung.

The difference Δ_{DIBH} between 3D-CT1 and 3D-CT2 was defined as:

$$\Delta_{DIBH} = (V1 - V2) / [(V1 + V2) / 2]$$

where V1 and V2 are the lung volumes during DIBH delineated on 3D-CT1 and 3D-CT2.

4D-CT reproducibility: Two 4D-CT (CT1 and CT2 - 10 phases each) were acquired during FB for four patients. The lung was automatically delineated and the lung volume computed. Difference $\Delta_{4D}(i)$ between 4D-CT1 and 4D-CT2 was defined for phase i as:

$$\Delta_{4D}(i) = (V1(i) - V2(i)) / [(V1(i) + V2(i)) / 2]$$

where V1(i) and V2(i) are the lung volume at phase i for 4D-CT1 and 4D-CT2 respectively. An example of 4D-CT performance is shown on figure 3.

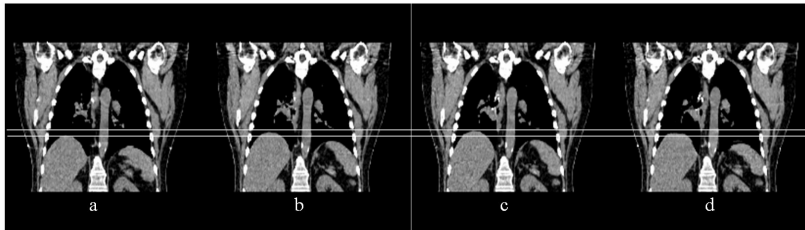


Figure 3: Coronal reconstructions of lungs during free breathing, using 4D-CT. Four of the ten available phases are represented. Phases 0%, 20%, 50% and 70% of the breathing cycle, corresponding to end-inspiration, mid expiration, end-expiration, and mid inspiration respectively (figure a, b, c and d). The white horizontal lines highlight the maximum amplitude of the diaphragm in superior-inferior direction.

Results:

Spirometer: For 11 patients (patients A-K) Δ_{DIBH} ranged from 0.3% to 20.7% and the mean value was 4.3% (figure 4). After excluding patient F from the study, these values were 0.3%-9.7% (mean 2.7%). Patient F was the first one scanned during DIBH, and the tolerance on the beam-on zone had been set to 0.3 L instead of 0.2 L for the others.

4D-CT: For 4 patients (patients A-D) and all phases (0%-90%) $\Delta_{4D}(i)$ ranged from 0.0% to 11.1% and the mean value was 3.1% (figure 5). For patients A, B, C and D the mean of $\Delta_{4D}(i)$ was 0.6%, 3.7%, 6.1% and 1.9% respectively. No significant correlation between phase and Δ_{4D} was found in this study (Kruskal-Wallis test).

Comparison : Considering all values, Δ_{DIBH} and $\Delta_{4D}(i)$ are not significantly different ($p > 0.5$). The reproducibility of lung volume with each approach is satisfactory (about 3%).

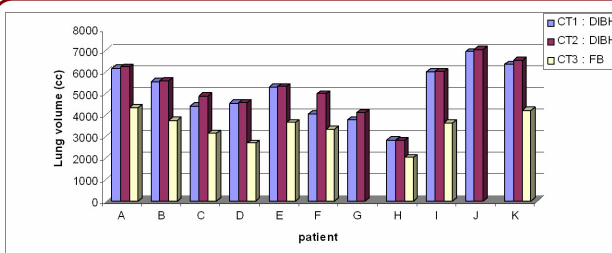


Figure 4: Absolute lung volume measured on CT for 6 women (A-F) and 5 men (G-K)

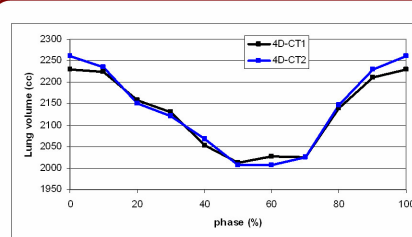


Figure 5: Absolute lung volume variation during FB measured on two consecutive 4D-CT for one patient.

Conclusion: The lung volume determination from retrospective FB 4D-CT and DIBH 3D-CT (with 0.2 L tolerance) is reproducible, the mean relative difference between 2 consecutive acquisitions being about 3% for both techniques. These techniques are used clinically at Institut Curie where 12 patients have been treated using DIBH and 9 using FBSR. Further studies should confirm the pertinence of lung volume as an indicator for treatment planning.

ANNEXE 4 : Calcul des NTCP

Nous présentons ici la méthode utilisée dans cet ouvrage pour calculer les probabilités de complications des tissus sains (ou NTCP pour *Normal Tissue Complication Probability*). Cette méthode est généralement désignée dans la littérature comme méthode LKB (Lyman Kutcher Burman) en référence aux trois auteurs qui l'ont proposée (Lyman, 1985, Lyman and Wolbarst, 1987, Burman et al., 1991, Kutcher and Burman, 1989, Kutcher et al., 1991). Elle nécessite comme nous le verrons des paramètres extraits de grandes études de suivi clinique de patients traités. Nous avons utilisé les paramètres d'Emami *et al.* et Burman *et al.* (Emami et al., 1991, Burman et al., 1991). Ces articles, très référencés dans la littérature, proposent un jeu de paramètres pour les toxicités de différents organes. Trois autres grandes études ont également établis des jeux de paramètres pour la toxicité pulmonaire (Seppenwoolde et al., 2003, Kwa et al., 1998, Martel et al., 1994). Toutes ces études donnent des résultats assez comparables (Tsougos et al., 2006). L'avantage des données d'Emami et Burman et que le calcul de NTCP à partir de leurs données ne nécessitent pas de paramètre dépendant du centre contrairement à, par exemple, les données de Kwa *et al.* (Kwa et al., 1998).

Excepté le choix des jeux de paramètres, la méthode LKB est sensiblement toujours la même. Il s'agit de réduire l'information contenue dans un Histogramme Dose-Volume cumulé (HDV) à une seule valeur de probabilité de complication. Si certains auteurs critiquent de façon parfois féroce ce concept de NTCP (Glatstein, 2001), il est admis qu'il permet de comparer avec pertinence deux plans de traitement. Une étude a par ailleurs montré que ce facteur était le meilleur indicateur de pronostic de toxicité pulmonaire par rapport à d'autres indicateurs utilisés (V20, V30, dose moyenne,...) (Piotrowski et al., 2005).

Le calcul de NTCP pour un organe se fait en trois étapes. D'abord le HDV de l'organe est calculé par la console de planification (pour nous Isis-3D). Cet HDV est extrait sous forme de fichier texte et converti en un second fichier texte plus simple. L'HDV de l'organe est alors « réduit ». Il existe plusieurs façons de réduire les HDVs ; nous avons choisi la méthode du « Volume Effectif » proposée par Kutcher en 1989 (Kutcher and Burman, 1989). Le lecteur trouvera dans cette référence, un exemple (benchmark) de réduction d'HDV simple permettant de tester un éventuel algorithme. Cette méthode permet de réduire l'ensemble des points d'un HDV à un volume *effectif* recevant la dose maximum reçue par l'organe. Bien sûr,

cette réduction se fait en fonction des spécificités de l'organe et donc des jeux de paramètres déjà évoqués. Le volume effectif est :

$$V_{eff} = \Delta V_{max} + \Delta V_1 (D_1 / D_{max})^{1/n} + \Delta V_2 (D_2 / D_{max})^{1/n} + \dots$$

où ΔV_{max} est la « hauteur » de la marche (*step*) de l'HDV correspondant à la dose maximum D_{max} . De même, les ΔV_i sont les hauteurs des marches précédentes recevant la dose D_i . Enfin, n est un des trois paramètres donnés par Burman *et al.* et dépendant de l'organe (voir ci-après).

Une fois le volume effectif calculé le NTCP se calcule ainsi (loi binomiale) :

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2}} \int_{-\infty}^t \exp\left(-t^2/2\right) .dt$$

où t est défini ainsi :

$$t = \frac{D - TD_{50}(v)}{m .TD_{50}(v)}$$

avec :

$$TD_{50}(1) = TD_{50}(v) . v^n \quad \text{et} \quad v = \frac{V}{V_{ref}}$$

V_{ref} est le volume total de l'organe et V sera pour nous le volume effectif recevant la dose D . Emami *et al.* fournit les valeurs de $TD_{50}(1)$, de m et de n pour chacun des OAR. Ces valeurs sont le résultat des ajustements (*fits*) de Burman (Burman et al., 1991) sur des données cliniques d'Emami (Burman et al., 1991). Par exemple, pour la toxicité pulmonaire, ces paramètres sont 24,5, 0,18 et 0,87 respectivement.

$TD_{50}(v)$ est la dose tolérée par une fraction volumique v de l'organe qui donnerait une probabilité de complication (NTCP) de 50%. Ce paramètre mesure la radiosensibilité générale de l'organe.

m représente la pente de la courbe $NTCP = f(D)$. En d'autres termes, c'est la dépendance de l'organe à la dose autour de sa radiosensibilité générale.

n représente la « sérialité » (ou dépendance volumique) de l'organe. Il est faible pour les OAR à comportement « en série » comme pour la moelle ($n = 0,05$), dont la probabilité de complication dépend essentiellement de la dose maximum. Il est plus grand pour les OAR à comportement « parallèle » comme les poumons ($n = 0,87$), dont la probabilité de complication dépend essentiellement de la fraction volumique recevant une dose critique. Ce paramètre reflète le fait que les poumons fonctionnent encore même si une fraction en est détruite. Inversement, la toxicité liée à l'irradiation de la moelle (myélite radique) apparaît même pour un volume très faible recevant une dose critique.

Un programme informatique en langage C a été implémenté pour réduire automatiquement les HDVs selon la méthode de Kutcher (Kutcher and Burman, 1989) puis pour calculer les NTCP selon la méthode LKB avec les paramètres d'Emami et de Burman (Emami et al., 1991, Burman et al., 1991). Ce programme a été validé en utilisant le test (benchmark) de Kutcher (Kutcher and Burman, 1989).

LISTE DES PUBLICATIONS ET DES COMMUNICATIONS

Articles publiés :

- [1] **L. Simon**, P. Giraud, V. Servois, and J. C. Rosenwald, "Lung volume assessment for a cross-comparison of two breathing-adapted techniques in radiotherapy," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 63, pp. 602-9, 2005.
- [2] P. Giraud, E. Yorke, S. Jiang, **L. Simon**, K. Rosenzweig, and G. Mageras, "Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques," *Cancer Radiother*, vol. in press, 2006.
- [3] P. Giraud, **L. Simon**, M. Saliou, F. Reboul, R. Garcia, C. Carrie, U. Lerolle, J. C. Rosenwald, and J. M. Cosset, "[Respiratory gated radiotherapy: the 4D radiotherapy]," *Bull Cancer*, vol. 92, pp. 83-9, 2005.
- [4] M. Saliou, P. Giraud, **L. Simon**, N. Fournier-Bidoz, A. Fourquet, R. Dendale, J. Rosenwald, and J. Cosset, "[Radiotherapy for breast cancer: respiratory and set-up uncertainties.]," *Cancer Radiother*, 2005.
- [5] **L. Simon**, P. Giraud, and J.-C. Rosenwald, "Respiratory management in radiotherapy at Curie Institute," presented at Proceedings 10th Varian European Users Meeting, May 2004, Malaga - Spain, 2004.
- [6] D. Peurien, A. Prigent, S. Dorard, C. Dauphinot, J. M. Cosset, M. Saliou, P. Giraud, V. Servois, J.-C. Rosenwald, **L. Simon**, D. Monteiro, and R. Lembrez, "Une nouvelle technique de Radiothérapie : la Radiothérapie 4D," *Le Manipulateur*, vol. 156, pp. 34-9, 2005.

Articles soumis :

- [1] **L. Simon**, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Quality control of a four-dimensional Computer Tomography system using a programmable motor," *J Appl Clin Med Phys*, vol. submitted, 2006.
- [2] **L. Simon**, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Principle of four-dimensional CT acquisition and assessment for radiotherapy applications," *Radiology*, vol. submitted, 2006.

Communications :

- [1] **L. Simon**, P. Giraud, A. Mazal, and J.-C. Rosenwald, "Quality Assurance of 4D-CT using a programmable motorized phantom," presented at Eighth Biennial ESTRO Meeting on Physics and Radiation Technology for Clinical Radiotherapy, Lisboa, 2005.
- [2] **L. Simon**, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Lung volume as an indicator for reproducibility of Deep Inspiration Breath Hold and Free Breathing radiotherapy [poster]," presented at ESTRO 23, Amsterdam - The Netherlands, 2004.
- [3] **L. Simon**, P. Giraud, J.-Y. Kristner, J.-P. Lacomme, V. Servois, A. Mazal, M. Saliou, and J.-C. Rosenwald, "Utilisation de fantômes dynamiques pour le contrôle qualité en radiothérapie asservie à la respiration," presented at Journées Scientifiques de la SFPF, Avignon, 2005.
- [4] **L. Simon**, P. Giraud, and J.-C. Rosenwald, "Prise en compte des mouvements respiratoires en radiothérapie," presented at EPU : Aspects pratiques de la mise en traitement par modulation d'intensité, Saint-Cloud - France, 2004.

- [5] **L. Simon**, P. Giraud, and J.-C. Rosenwald, "Blocage volontaire de la respiration pour l'irradiation des cancers du sein et du poumon," presented at 43èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Montpellier - France, 2004.
- [6] **L. Simon**, P. Giraud, and J.-C. Rosenwald, "Respiratory management in radiotherapy at Curie Institute," presented at Proceedings 10th Varian European Users Meeting, May 2004, Malaga - Spain, 2004.
- [7] **L. Simon**, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "La gestion des mouvements respiratoires en radiothérapie," presented at Journées Françaises de Radiologie, Paris - France, 2004.
- [8] **L. Simon**, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "La Radiothérapie asservie à la respiration," presented at Congrès Jeunes Chercheurs, Institut Curie, Paris, 2005.
- [9] **L. Simon**, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Quality Assurance of 4D-CT using a programmable phantom," presented at General Electrics Healthcare UK Symposium, London, 2005.
- [10] **L. Simon**, P. Giraud, V. Servois, M. Saliou, and J.-C. Rosenwald, "Respiratory management in radiotherapy at Curie Institute," presented at ABRO/BVRO Residential seminar 2004: Immobilisation techniques and reproducibility, Oudenburg - Belgique, 2004.
- [11] **L. Simon** and D. Peurien, "Module IV : Introduction à la RAR," presented at Cours à l'école de Manipulatrices de Lausanne - ASTRM, 2004.
- [12] **L. Simon**, P. Giraud, M. Saliou, and J.-C. Rosenwald, "Assurance Qualité des techniques de Radiothérapie Asservie à la Respiration [Poster]," presented at Eurocancer - Forum de Cancérologie, Paris - Palais des Congres, 2005.
- [13] **L. Simon**, P. Giraud, J.-Y. Kristner, J.-P. Lacomme, V. Servois, A. Mazal, M. Saliou, and J.-C. Rosenwald, "Intérêt d'un fantôme dynamique mimant la respiration pour le contrôle qualité de la Radiothérapie 4D [poster]," presented at 16ème congrès de la SFRO, 2005.
- [14] **L. Simon**, P. Giraud, F. Campana, C. Dauphinot, D. Peurien, and J.-C. Rosenwald, "Radiothérapie Asservie à la Respiration [poster]," presented at Journées Jeunes Chercheurs, Aussois - France, 2003.
- [15] P. Giraud, V. Servois, **L. Simon**, M. Saliou, J.-C. Rosenwald, and J.-M. Cosset, "Une nouvelle technique de Radiothérapie : la radiothérapie 4D," presented at 43ème Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Montpellier - France, 2004.
- [16] P. Giraud, V. Servois, **L. Simon**, M. Saliou, J.-C. Rosenwald, and J.-M. Cosset, "Développements en cours en radiothérapie thoracique : la 4ème Dimension," presented at Journées Françaises de Radiologie, Paris - France, 2004.
- [17] P. Giraud, **L. Simon**, M. Saliou, F. Reboul, R. Garcia, C. Carrie, U. Lerolle, J. C. Rosenwald, and J. M. Cosset, "[Respiratory gated radiotherapy: the 4D radiotherapy.]," *Bull Cancer*, vol. 92, pp. 83-89, 2005.
- [18] P. Giraud, **L. Simon**, V. Servois, M. Saliou, F. Campana, J.-C. Rosenwald, and J.-M. Cosset, "Une nouvelle technique de radiothérapie : la radiothérapie asservie à la respiration," presented at Forum de Cancérologie, Paris - France, 2004.
- [19] C. Loiseau, P. Giraud, **L. Simon**, M. Saliou, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Analyse de la Reproduction comparative entre un système de Blocage Volontaire de la Respiration (BVR) et un système de synchronisation respiratoire [Poster]," presented at 16ème congrès de la SFRO, Paris, 2005.
- [20] J.-C. Rosenwald, **L. Simon**, J.-L. Dumas, S. Dupont, N. Varmenot, and P. Giraud, "Assurance qualité pour la Radiothérapie Asservie à la Respiration (RAR) : bilan du groupe mis en place dans le cadre du programme 2003 de Soutien des Innovations diagnostiques et Therapeutiques Couteuses (stic)," presented at Journées Scinetifiques de la SFPM, Avignon, 2005.

Autres articles publiés :

- [1] **L. Simon**, D. Strul, M. Krieguer, and C. Morel, "Simulation of time curves in small animal PET using GATE," Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, vol. 527, pp. 190-194, 2004.
- [2] S. Weber, C. Morel, **L. Simon**, M. Krieguer, M. Rey, M. Gundlich, and M. Khodaverdi, "Image reconstruction for the ClearPET Neuro," Nucl. Instr. and Methods, vol. in press, 2005.
- [3] K. Ziemons, E. Auffray, R. Barbier, G. Brandenburg, P. Bruyndonckx, Y. Choi, D. Christ, N. Costes, Y. Declais, O. Devroede, A. Fedorov, U. Heinrichs, M. Korjik, M. Krieguer, C. Kuntner, G. Langeron, C. Lartizien, H. Larue, P. Lecoq, S. Leonard, J. Marteau, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Parl, C. Pedrini, A. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Mariniér, **L. Simon**, M. Streun, S. Tavernier, and V. J.-M., "The ClearPET Project: Development of a 2nd generation high performance small animal PET scanner," Nucl. Instr. and Methods, vol. A537, pp. 307-311, 2005.
- [4] K. Ziemons, E. Auffray, G. Brandenburg, P. Bruyndonckx, D. Christ, A. Fedorov, U. Heinrichs, A. Hollendung, M. Korzhik, M. Krieguer, C. Kuntner, C. Lartizien, H. Larue, P. Lecoq, S. Leonard, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Pedrini, A. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Mariniér, **L. Simon**, M. Streun, D. Strul, and S. Tavernier, "The ClearPET LSO/LuYAP Phoswich Scanner: A high Performance Small Animal PET System," IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 527, pp. 171-174, 2004.
- [5] G. Santin, D. Strul, D. Lazaro, **L. Simon**, M. Krieguer, M. Vieira Martins, V. Breton, and C. Morel, "GATE, a Geant4-based simulation platform for PET and SPECT integrating movement and time management," IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 50, pp. 1516-1521, 2003.
- [6] C. Morel, **L. Simon**, M. Krieguer, D. Strul, and G. Santin, "Monte Carlo Simulation in PET and SPECT instrumentation using GATE," Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, vol. 527, pp. 180-189, 2004.
- [7] S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assie, D. Autret, S. Avner, R. Barbier, M. Bardies, P. M. Bloomfield, D. Brasse, V. Breton, P. Bruyndonckx, I. Buvat, A. F. Chatziioannou, Y. Choi, Y. H. Chung, C. Comtat, D. Donnarieix, L. Ferrer, S. J. Glick, C. J. Groiselle, D. Guez, P. F. Honore, S. Kerhoas-Cavata, A. S. Kirov, V. Kohli, M. Koole, M. Krieguer, D. J. van der Laan, F. Lamare, G. Langeron, C. Lartizien, D. Lazaro, M. C. Maas, L. Maigne, F. Mayet, F. Melot, C. Merheb, E. Pennacchio, J. Perez, U. Pietrzyk, F. R. Rannou, M. Rey, D. R. Schaart, C. R. Schmidtlein, **L. Simon**, T. Y. Song, J. M. Vieira, D. Visvikis, R. Van de Walle, E. Wieers, and C. Morel, "GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT," Phys Med Biol, vol. 49, pp. 4543-61, 2004.
- [8] E. Auffray, P. Bruyndonckx, O. Devroede, A. Fedorov, U. Heinrichs, M. Korzhik, M. Krieguer, C. Kuntner, C. Lartizien, P. Lecoq, S. Leonard, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Pedrini, A. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Mariniér, **L. Simon**, M. Streun, S. Tavernier, J.-M. Vieira, and K. Ziemons, "The ClearPET project," Nucl. Instr. and Methods, vol. A527, pp. 171-174, 2004.
- [9] K. Assié, V. Breton, I. Buvat, C. Comtat, S. Jan, M. Krieguer, D. Lazaro, C. Morel, M. Rey, G. Santin, **L. Simon**, S. Staelens, D. Strul, J.-M. Vieira, and R. Van de Walle, "Monte Carlo simulation in PET and SPECT instrumentation using GATE," Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, vol. 527, pp. 180-189, 2004.

Autres communications :

- [1] **L. Simon**, "Design results from GATE," presented at Crystal Clear Collaboration: Software and simulation meeting, CERN - Switzerland, 2002.
- [2] **L. Simon**, "Introduction à la Médecine Nucléaire," presented at Cours à l'école de manipulateurs de Corbeil-Essonnes (9 heures), 2006.
- [3] **L. Simon**, D. Strul, M. Krieguer, and C. Morel, "First sensitivity results in PET," presented at OpenGATE Collaboration Meeting, Lyon - France, 2002.
- [4] **L. Simon**, D. Strul, M. Krieguer, and C. Morel, "Count rate results," presented at OpenGATE Collaboration Meeting, Paris - France, 2002.

- [5] **L. Simon**, D. Strul, M. Krieguer, and C. Morel, "Simulation of time curves in small animal PET using GATE," presented at OpenGATE Collaboration Meeting, Grenoble - France, 2003.
- [6] **L. Simon**, D. Strul, and C. Morel, "Simulation of time curves in small animal PET using GATE," presented at 2nd International Conference on Imaging Technologies in Biomedical Sciences, Milos - Greece, 2003.
- [7] M. Khodaverdi, S. Weber, M. Streun, C. Parl, H. Larue, G. Brandenburg, A. Bauer, E. Dehnardt, E. Auffray, M. Boutemur, P. Bruyndonckx, Y. Choi, Y. D'Asseler, O. Devroede, C. Dujardin, A. Fedorov, U. Heinrichs, M. Janier, M. Korjik, M. Krieguer, G. Largeron, C. Lartizien, P. Lecoq, C. Lemaître, S. Léonard, J.-F. Loude, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Pedrini, A. Petrosyan, M. Rey, D. Sappey-Mariniér, P. Sempere Roldan, **L. Simon**, T. Y. Song, S. Staelens, S. Tavernier, J. Trummer, R. van Holen, V. J.-M., E. Wieers, M. Wisniewska, D. Wisniewski, Y. Wu, U. Pietrzyk, and K. Ziemons, "High resolution imaging with the ClearPET Neuro - First animal images," presented at Conf. Records IEEE Medical Imaging., San Juan, Puerto Rico, 2005.
- [8] M. Rey, **L. Simon**, D. Strul, J.-M. Vieira, and C. Morel, "Design study of the ClearPET LSO/LuYAP phoswich detector head using GATE," presented at Conf. Rec. Hires 2003, Madrid, 2003.
- [9] G. Santin, D. Strul, D. Lazaro, **L. Simon**, M. Krieguer, M. Vieira Martins, V. Breton, and C. Morel, "GATE, a Geant4-based simulation platform for PET integrating movement and time management," presented at Conf. Records IEEE Medical Imag. Conf, Norfolk, 2002.
- [10] S. Weber, C. Morel, **L. Simon**, M. Krieguer, M. Rey, B. Gundlich, and M. Khodaveri, "Image reconstruction for the ClearPET Neuro," presented at ITBS 2005, Milos Island, Greece, 2005.
- [11] K. Ziemons, E. Auffray, R. Barbier, G. Brandenburg, P. Bruyndonckx, Y. Choi, D. Christ, N. Costes, Y. Declais, O. Devroede, A. Fedorov, U. Heinrichs, M. Korjik, M. Krieguer, C. Kuntner, G. Largeron, C. Lartizien, H. Larue, P. Lecoq, S. Leonard, J. Marteau, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Parl, C. Pedrini, A. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Mariniér, **L. Simon**, M. Streun, S. Tavernier, and V. J.-M., "The ClearPET Project: Development of a 2nd generation high performance small animal PET scanner," presented at Conf. Records IEEE Nucl. Sci. Symp., Portland, Oregon, 2003.
- [12] K. Ziemons, E. Auffray, G. Brandenburg, P. Bruyndonckx, D. Christ, A. Fedorov, U. Heinrichs, A. Hollendung, M. Korzhik, M. Krieguer, C. Kuntner, C. Lartizien, H. Larue, P. Lecoq, S. Leonard, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Pedrini, A. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Mariniér, **L. Simon**, M. Streun, D. Strul, and S. Tavernier, "The ClearPET LSO/LuYAP Phoswich Scanner: A high Performance Small Animal PET System," presented at Proceedings of the IEEE 2003 NSS-MIC conference, Portland, Oregon, 2003.

Passages TV :

Au début de l'année 2004, les équipes de télévision de **TF1** (journal), **F2** (journal), **F3** (journal), **Canal +** (journal) et **F5** (« journal de la santé ») se sont intéressés à la RAR et sont chacune venues faire un petit reportage sur le plateau technique auprès du D^r Ph. Giraud. L'intérêt scientifique de ces reportages est bien sûr limité mais ils ont contribué plus que n'importe quelle publication scientifique à faire connaître la RAR auprès du grand public.